

M. Gottfried-Pöschel

Mainz 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554418_0057

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

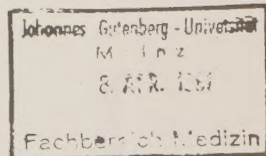
Verhalten von Insulin, Glucose, Fructose
und Xylitspiegel während mehrtägiger In-
fusion einer Kohlehydratmischlösung, be-
stehend aus Fructose, Glucose und Xylit im
Verhältnis 2 : 1 : 1, mit der Zufuhrate
0,5 g/kgKG/h

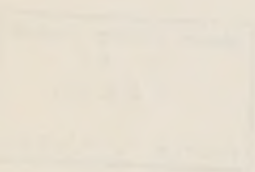
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johann Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Margot Gottfried-Pöschl
aus Illertissen

Mainz 1981





Dekan:

Professor Dr. K.-H. Bäßler

1. Gutachter:

Professor Dr. Hálmagyí

2. Gutachter:

Professor Dr. Bäßler

Tag der mündlichen Prüfung:

29. Juni 1981

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Aufgaben der Therapie mit Nährstoffen bei traumatisierten Patienten	3
3. Synthese, Sekretion und Wirkung von Insulin	5
4. Wirkung der Infusion von Kohlehydraten auf den BZ Spiegel und die Insulinsekretion	8
4.1. Wirkung der Infusion von Glucose auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion	8
4.2. Wirkung der Infusion von Fructose auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion	9
4.3. Wirkung der Infusion von Xylit auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion	10
5. Das Verhalten von Insulin und Glucose im Postaggressionsstoffwechsel	13
6. Wirkungen der Kohlehydrate im Postaggressionsstoffwechsel	17
6.1. Glucose	17
6.2. Nicht-Glucose Kohlehydrate	17
6.2.1. Fructose	18
6.2.2. Xylit	19
7. Vorteile der Infusion einer Kohlehydratmischlösung im Postaggressionsstoffwechsel	20
8. Fragestellung	23
9. Eigene Untersuchungen	25

	<u>Seite</u>
9.1. Patienten	25
9.2. Versuchsaufbau	28
9.3. Untersuchungsgrößen und Methoden	29
9.4. Statistische Verfahren	29
9.5. Ergebnisse	29
10. Diskussion	47

1. Einleitung

Bei traumatisierten Patienten einer Intensivpflegestation sind charakteristische Änderungen des Stoffwechsels zu beobachten. Diese Änderungen werden unter dem Namen Postaggressionsstoffwechsel (2), bzw. postoperatives Syndrom (14) zusammengefaßt.

Diese charakteristischen Änderungen des Stoffwechsels treten nach jeder Aggression (Leriche) auf. Die einzelnen Störungen sind messbar und definierbar.

Auslösend für diese Störungen können die verschiedensten Traumen sein, wie Frakturen, chirurgische Eingriffe, Verbrennungen, Herzinfarkt, zusammengefaßt sog. stressorische Ereignisse (24, 27). Die Summe der Art der vegetativen Reaktionen auf solche Noxen wird als vegetative Gesamtschaltung bezeichnet. K. Schultis et al. (2) betonen, daß in diesem Zusammenhang nach dem heutigen Stand der Kenntnisse unter Vegetativum nicht nur das sympathische und parasympathische Nervensystem, sondern auch das Endocrinum und der Intermediärstoffwechsel verstanden werden sollten. K. Schultis et al. (2, 24) und M. Halmagyi (14) fassen die heute bekannten Reaktionen, die auf solche pathogene Noxen folgen, zusammen:

Vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, vermehrte Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon), STH (Somatotropes Hormon) über die releasing factors des Hypothalamus, und vermehrte Bildung von ADH (Antidiuretisches Hormon) und Glucagon. Dieses führt zu folgenden Veränderungen im Stoffwechsel:

Wasser und Elektrolythaushalt: Neigung zu H_2O , Na^+

Retention, vermehrte K^+ Ausscheidung

Säure, Basenhaushalt: Azidoseneigung mit Neigung zur Kompensation durch eine respiratorische Alkalose.

Proteinstoffwechsel: Proteinkatabolie und gesteigerte Gluconeogenese aus Aminosäuren.

Energiestoffwechsel: Eine gesteigerte Lipoxyerate, Glucoseverwertungsstörung, eine diabetesähnliche Stoffwechsellaage.

Diese diabetesähnliche Stoffwechsellaage, von I.D.A. Johnston (12) als traumatischer Diabetes, von Stremmel (28) als Streßdiabetes bezeichnet, ist zusammengefaßt durch folgende Veränderungen gekennzeichnet:

Gesteigerte Lipolyse mit Ketonkörperbildung und Hyperketonämie, Anstieg der freien Fettsäuren (2, 5, 80, 107), Hyperglykämie, verminderte Glucoseutilisation, Glucosurie, und verminderte Insulinwirksamkeit (2, 80, 73 14).

Ursächlich liegt dem folgendes zugrunde:

Die vermehrte Katecholaminausschüttung führt über Aktivierung des Adenylcyclasesystems zu vermehrter Bildung von 3'5' cycl. AMP. Dieses wirkt lipolytisch und glykogenolytisch und führt somit zu einem Anstieg der Metaboliten des Fettstoffwechsels und zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels.

ACTH, STH und Glucagon wirken ebenfalls in diesem Sinne auf das Adenylcyclasesystem. Die vermehrte ACTH-Ausschüttung führt zu erhöhten Glucocorticoidspiegeln. Dabei weisen Herschel et al. (9) daraufhin, daß im Streß, der unter normalen Bedingungen vorhandene negative feed-back Mechanismus, unterbrochen ist.

Die Glucocorticoide führen nach Buddecke (6) zu einer Hemmung des Proteinaufbaus und einer Steigerung des Abbaus. Sie hemmen die periphere Glucoseutilisation. Der vermehrte Anfall von Aminosäuren führt zu einer gesteigerten Gluconeogenese aus Aminosäuren.

STH, ACTH und freie Fettsäuren, bewirken eine Insulinunterempfindlichkeit (70, 81).

Somit führen folgende Faktoren zusammengefaßt zur Hyperglykämie und Glucoseverwertungsstörung im Postaggressionsstoffwechsel:

Insulinunterempfindlichkeit durch Verschiebung des Stoffwechselgleichgewichtes zugunsten von Insulinantagonisten, wie Katecholaminen, ACTH, STH, Glucocorticoiden und Glucagon (2,5,13,24,70).

Es liegt eine Stoffwechsellage vor, in der katabole Vorgänge überwiegen, sog. "posttraumatische katabole Phase" (7).

2. Aufgaben der Therapie mit Nährstoffen bei traumatisierten Patienten

Ziel der parenteralen Ernährung ist, ebenso wie die der normalen Ernährung, die Hungersituation zu beheben und den Energiebedarf der einzelnen Organe zu decken, wobei Leber, Nieren, Skelett und Herzmuskel sowohl Glucose und Fettsäuren verwerten können. Das Nervensystem deckt jedoch seinen Energiebedarf fast ausschließlich durch Glucose, wobei der Glucosebedarf des menschlichen Gehirns zwischen 110-130g täglich liegt. Im Hungerzustand wird die nötige Menge an Glucose durch Abbau von Proteinen und Gluconeogenese aus glucoplastischen Aminosäuren gedeckt, was jedoch unökomenisch ist, da die Umwandlung von 100 g Eiweiß nur 57 g Glucose ergibt. (7, 66).

Ein Abbau von körpereigenem Eiweiß kann für den Patienten schwerwiegende Folgen haben, da die funktionell wichtigen und wertvollen Proteine wie beispielsweise Enzymproteine von Darm und Leber, Serumeiweiß, entsprechend ihrer physiologischen Halbwertszeit, abgebaut werden. So haben Enzymproteine von Darm und Leber eine Halbwertszeit von wenigen Stunden, Herzmuskelprotein wenige Tage, Skelettmuskel dagegen etwa eine Woche (40). Dieser Verlust an wertvollem Eiweiß kann bei entsprechender Ausprägung für den Patienten den Übergang vom Postaggressionssyndrom zur Postaggressionskrankheit zur Folge haben, wie K. Schultis (2) berichtet: Erhöhte Infektanfälligkeit, was besonders für schwerst traumatisierte Patienten einer Intensivstation von Bedeutung ist, die durch Tracheostoma und Vena-cava Katheter ohnehin erhöht infektanfällig sind, verminderte Enzymsyntheseraten, Wundheilungsstörungen etc.

So ergibt es sich, daß das eigentliche Ziel der parenteralen Ernährung die Erhaltung des körpereigenen Eiweißbestandes ist. Die Rolle der Kohlehydrate besteht somit darin, die Gluconeogenese aus Aminosäure überflüssig zu machen. Außerdem sollen sie Glucose als Bausteinlieferant für wichtige Verbindungen, für den Energiebedarf des Gehirns und anderer Organe liefern und dafür sorgen, daß infundierte Aminosäuren auch zur Eiweißsynthese verwertet werden (7, 66).

Der Bedarf Traumatisierter an kalorienspendenden Substanzen ist hoch. Er beträgt bei durchschnittlicher Katabolie (postoperativ, Infekt, Trauma)

30-40 Kcal (kgKG/Tag), bei schwerer Katabolie (Schädelhirntrauma, Sepsis, Tetanus, Verbrennung) 50-70 Kcal/kgKG/Tag, nach Beisbarth, zitiert nach (4).

Einer weiteren Berechnung des Gesamtkalorienbedarfes liegt der Grundumsatz zugrunde; Grundumsatz + 50%, nach Berg, zitiert nach (4). Der stark erhöhte Bedarf bei schwerer Katabolie kann jedoch durch Sedierung, vegetative Blockade zur Normalisierung der Körpertemperatur und physikalische Maßnahmen gesenkt werden, so daß ein durchschnittlicher Bedarf von ca. 2000 Kcal/Tag resultiert. Davon werden vielerorts bei traumatisierten Patienten wegen der eingeschränkten Verwertung des infund. Fettes 80 % als Kohlehydratkalorien verabreicht. (4)

Halmagyi (14) weist auf eine durchschnittliche Kalorienzufuhr von ca. 1600-2000 Kcal (reine Kohlehydratkalorien) hin.

3. Synthese, Sekretion und Wirkung von Insulin

Der eigentlich auslösende Faktor und die einzelnen genauen Regulationsmechanismen der Insulinsekretion und Synthese sind noch nicht bekannt. Diskutiert wird folgendes:

Zu einer Insulinsekretion führen sehr unterschiedliche Substanzen wie Hormone (ACTH, Glukagon, STH), Aminosäuren (Arginin, Leucin), Fettsäuren, Ketonkörper, die Kohlehydrate, Glucose, Mannose, Xylit, Ribose und mit Einschränkungen Fructose. Als wirksamer Stimulus wird ein Abbauprodukt von Fructose-6-phosphat angesehen. Zur Begründung wird angeführt: 2-Desoxyglucose, (die als 2-Desoxyglucose-6-phosphat die Isomerisierung von Glucose-6-phosphat zu Fructose-6-phosphat hemmt) verhindert die glucoseinduzierte Insulinsekretion, hat aber keinen Einfluß auf die Xylitinduzierte Insulinsekretion. Xylit wird über Fructose-6-phosphat in die Glykolyse eingeschleust.

Man sieht heute nicht in der Glucose selbst, die nur in der phosphorylierten Form die Insulinsekretion stimuliert, sondern im Stoffwechsel der Glucose in der β -Zelle das Substrat für die Lieferung der Energie und den Regulationsfaktor für den gesamten Prozeß der Sekretion und Synthese. Man nimmt heute an, daß das Insulin in den β -Zellen in 2 Speichern vorliegt, von Porte et al. 53) als two pool system bezeichnet. Bei dem ersten Speicher, der nur gespeichertes Insulin enthält, erfolgt die sehr rasche Sekretion unabhängig vom Stimulus und der Einwirkungsdauer. Die Sekretion aus dem zweiten pool ist hingegen abhängig vom Stimulus und der Einwirkungsdauer. Der kleine erste pool, der sehr schnell gespeichertes Insulin freisetzt, reagiert wahrscheinlich eher auf eine Änderung der Glucosekonzentration, d.h. auf Δ Glucose, als auf die absolute Glucosekonzentration. Die Insulinfreisetzung aus dem zweiten pool, die frühestens nach 1 Stunde erfolgt, ist wahrscheinlich abhängig vom Glucosestoffwechsel. Sie setzt bei entsprechend langer Einwirkungsdauer des Stimulus auch neusynthetisiertes Insulin frei. Eiweißsynthesehemmer wie Puromycin führen zu einer signifikanten Hemmung der Insulinsekretion aus diesem 2. pool, interferieren jedoch niemals mit dem ersten pool.

Die Insulinsekretion aus diesem 2. pool soll vereinfacht nach der Art eines Integralreglers erfolgen, wobei neben der absoluten Höhe der Blutglucosekonzentration auch noch die Dauer der Erhöhung der Regelgröße (Blutglucosekonzentration) wichtig ist (53, 54, 56).

Nüchternwerte (Basalwerte):

Die Variationsbreite der Basalwerte der Insulinsekretion ist relativ groß. Als Beispiele seien die Angaben einiger Autoren genannt:

K. Schultis et al.	10) 20-31 uE/ml
P.U. Heuckenkamp et al.	17) 8-18 uE/ml
P.U. Heuckenkamp	16) 26 uE/ml
C.A. Geser et al.	18) 10-35 uE/ml
C.A. Geser	19) 10-35 uE/ml
H. Förster et al.	21) 15-25 uE/ml
Bagdade et al.	43) 15 uE/ml $\pm$ 4,8 uE/ml

Der Basalinsulinspiegel ist außerdem abhängig vom Körpergewicht. So fanden Bagdade et al. (43) bei Übergewichtigen signifikant höhere Basalinsulinspiegel als bei Normalgewichtigen.

Dabei bestand eine direkte Korrelation zwischen dem Basalinsulinspiegel und dem Prozentsatz, mit dem das Gewicht über dem sog. idealen Körpergewicht lag.

Für die Nüchternwerte wurden von Carrol et al 51) signifikant höhere Spiegel gegen Abend als morgens bei gleich bleibender Glucosekonzentration angegeben.

Weitere Faktoren, die die Insulinsekretion und Kohlehydrattoleranz beeinflussen:

Becker et al. 48) 49) fanden bei Patienten mit schweren Proteinmangelzuständen (Kwashiorkor) eine erniedrigte und zum Teil verzögerte Insulinantwort auf einen Glucosereiz.

Als weiterer Faktor wäre das Alter der Patienten zu nennen:

Adlung et al. 55) fanden bei Stoffwechselgesunden über 62 Jahren nach

intravenöser Gabe von Tolbutamid gegenüber jungen Versuchspersonen unter 31 Jahren einen geringeren statistisch signifikanten maximalen Anstieg des Insulins. Sie fanden eine geringere mittlere Insulinkonzentration, eine Sekretionsstarre über mindestens 60 Minuten und einen um die Hälfte niedrigeren Assimilationskoeffizient für Glucose.

Als weiterer Faktor ist der K^+ Spiegel des Blutes zu nennen: Hiatt et al. 52) fanden, daß eine KCL Infusion einen Anstieg der peripheren Insulinspiegel bei fallender Glucosekonzentration hervorruft.

Saglid et al. 44) fanden eine Verminderung der Glucose disappearance rate durch K^+ Entzug mittels Ionenaustauscher.

Eine Störung der Insulinfreisetzung durch einen dauernden Zustand der Hypokaliämie, wie ihn der primäre Hyperaldosteronismus darstellt, konnte durch Conn et al. 42) nachgewiesen werden.

Die Wirkungen des Insulins sind insgesamt als anabol zu bezeichnen.

Kurz zusammengefaßt hat Insulin folgende Stoffwechselwirkungen 62) 6):

Glucose und Aminosäuretransport in die Zelle, Hemmung der Lipolyse, Speicherung von Glykogen, Aktivierung der Proteinsynthese, Eintritt von K^+ Ionen in die Zelle.

Die anabolen Stoffwechselvorgänge erklären sich zum Teil aus der Wirkung des Insulins auf die Adenylcyclase. Insulin hemmt die Adenylcyclase und führt somit zu einer Verminderung des cyclischen 3'5' AMP. Dieses wiederum hat Enzyminduktionen und Hemmungen zur Folge, die anabole Stoffwechselvorgänge aktivieren, bzw. katabole hemmen.

4. Wirkung der Infusion von Kohlehydraten auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion

Die Nicht-Glucosekohlehydrate Fructose und Xylit rufen keine nennenswerte Insulinsekretion (zumindest im peripheren Venenblut gemessenen Werte) und keine ausgeprägten Veränderungen des Blutglucosespiegels hervor, Für Xylit konnte beim Menschen eine Insulinsekretion erst bei sehr hohen Zufuhraten (1,0 und 1,5 g/kgKG/h) 54) 21) nachgewiesen werden. Diese hohen Zufuhraten werden im Rahmen der längerfristigen parenteralen Ernährung nicht angewandt. Die Blutglucosespiegel werden nicht oder nicht nennenswert beeinflusst.

Für Fructose wird bereits bei niedrigeren Zufuhraten von einer Insulinsekretion berichtet (0,5 g/kgKG/h) 79), die jedoch äußerst geringfügig ist. Die Glucosespiegel werden ebenfalls nicht nennenswert beeinflusst. Auch bei höheren Zufuhraten (1,0 g/kgKG/h) 17) ist die Insulinsekretion geringfügig, insbesondere beim Vergleich mit Glucose in gleichen Zufuhraten.

Dasselbe gilt für Diabetiker mit der Einschränkung, daß bei hochgradigem Insulinmangel auch mit einem Anstieg der Blutglucosekonzentration gerechnet werden muß. 17) 21) 22) Dieses wird darauf zurückgeführt, daß für den Umsatz der aus den Nicht-Glucosekohlehydraten gebildeten Glucose Insulin nötig ist. 38) Dabei ist gegenüber gleicher Glucosezufuhr der Anstieg der Glucosekonzentration in jedem Fall geringer. Glucosezufuhr läßt die Glucosekonzentration am stärksten steigen, Xylit am geringsten, Fructose mehr als Xylit. 22)

4.1. Wirkung der Infusion von Glucose auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion

N. Zöllner et al. 15) fanden bei Gesunden (Zufuhraten 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 g/kgKG/h in 6 Stunden) ein steady state, das in Abhängigkeit von der Zufuhrate nach 150-210 Minuten erreicht war. Unter steady state Bedingungen betrug der durchschnittliche Glucosespiegel für die Zufuhrate 0,5 g 142 mg %, 1,0 g 189 mg %, 1,5 g 243 mg %. Die Zufuhr von

2,0 führte nach einer Stunde zu einem Anstieg der Glucose auf 510-600 mg %, und nur bei einer Person kam es zu einem langsamen anschließenden Absinken auf 380 mg %. Bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus entstand kein steady state während der gesamten Infusionsperiode. Die Glucosespiegel stiegen länger und höher an. P.U. Heuckenkamp et al. 79) 16) fanden bei einer Glucoseinfusion (Zufuhr rate 1,0 g/kgKG/h in 6 Stunden bei Gesunden) nach 180 Minuten ein steady state der Glucose bei 189 mg %. Das Verhalten des Insulins war individuell sehr unterschiedlich. Es kam zu einem unterschiedlich schnellen und hohen Anstieg. Das Insulin stieg noch an, als ein steady state der Glucose bereits erreicht war. Lediglich bei 2 Personen schien sich gegen Versuchsende auch ein steady state des Insulins abzeichnen. Das Verhalten des Insulins bei asymptomatischen Diabetikern unterschied sich nicht wesentlich von demjenigen Gesunder, obwohl die durchschnittlichen Glucosespiegel um mehr als 100 mg % höher lagen und kein steady state erreicht wurde. Förster et al. 21) fanden bei einer Glucoseinfusion (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 4 Stunden bei Gesunden) einen Anstieg mit einem Maximum nach etwa einer Stunde bei 170 mg % mit folgendem langsamen Absinken auf Werte bei Versuchsende, die etwas oberhalb des Ausgangswertes lagen. Das Insulin stieg langsam und kontinuierlich an, erreichte gegen Versuchsende seinen höchsten Wert und schien dann ganz leicht wieder abzufallen. Berg et al. 65) fanden bei Gesunden bei Glucoseinfusion (Zufuhr rate 0,125 und 0,75 g/kgKG/h in 6 Stunden) ein steady state der Glucose nach 2 Stunden, bei der Zufuhr rate 0,75 g bei etwa 150 mg %, bei 0,125 g bei etwa 90 mg %.

4.2. Wirkung der Infusion von Fructose auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion

P.U. Heuckenkamp et al. 79) fanden bei Gesunden bereits bei 0,5 g Fructose/kgKG/h bei mehrstündiger Zufuhr einen sehr geringfügigen Anstieg des Insulins, wobei mit zunehmender Zufuhr rate auch die Insulinsekretion zunahm. Förster et al. 21) fanden dagegen bei Gesunden bei einer

Fructoseinfusion bei 0,5 g/kgKG/h in 4 Stunden keinen Anstieg von Glucose und Insulin. Bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kgKG/h fand sich ein geringer jedoch signifikanter Anstieg der Glucose und des Insulins. Halsbeck et al. 22) fanden bei einer Fructoseinfusion bei Gesunden (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 4 Stunden) einen leichten initialen Anstieg der Blutglucose und keinen signifikanten Anstieg des Insulins. Erst bei einer Zufuhr rate von 0,8 g/kgKG/h wurde ein signifikanter leichter Anstieg des Insulins und der Glucose beobachtet. Bickel et al. 23) fanden bei Fructoseinfusionen in der postoperativen Phase (Zufuhr rate 0,48 g/kgKG/h in 6 Stunden) keinen signifikanten Anstieg der Glucose. Berg et al. 65) fanden selbst bei einer Zufuhr rate von 0,75 g/kgKG/h in 6 Stunden bei Gesunden keine Veränderung des Glucosespiegels. Nach N. Zöllner 68) fand sich nach Fructoseinfusion bei Gesunden (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 6 Stunden) nach einem passageren leichten initialen Anstieg keine Veränderung des Glucosespiegels. Die Zufuhr rate 1,0 und 1,5 g/kgKG/h führten dagegen nach diesem passageren Anstieg zu einer Senkung des Glucosespiegels, wobei der Glucosespiegel bei der Zufuhr rate 1,5 g/kgKG/h stärker absank als nach 1,0 g. Nach Bergström et al. 69) bewirkte eine Fructoseinfusion (Zufuhr rate 1,0 g/kgKG/h in 3 1/2 Stunden bei Gesunden) einen geringen arteriellen Anstieg der Glucosekonzentration. Bei manifesten Diabetikern bewirkte dieses einen starken Anstieg der Glucosekonzentration. Nach Förster et al. 21) bewirkte eine Fructoseinfusion bei Diabetikern mit Diabetes mellitus leichteren Grades (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 90 Minuten) keine Veränderung des Glucosespiegels.

4.3. Wirkung der Infusion von Xylit auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion

Über eine deutliche ausgeprägte Insulinsekretion nach intravenöser Xylitgabe (0,4 g/kgKG/h in 10 Minuten) wird beim Hund berichtet. 75) 78) Berger und Goeschke 47) fanden beim Menschen nach Xylitininfusion (Zufuhr rate 0,75 g/kgKG/h in 60 Minuten) einen signifikanten Anstieg des Insulins im portalen Venenblut, jedoch keinen im peripheren Venenblut. Der Blut-

glucosespiegel blieb unbeeinflusst. Rubinstein et al. 74) fanden bei einer Xylitinfusion (10%ige Xylitlösung, 500 ml in einer Stunde) leicht ansteigende Glucose und Insulinspiegel. Eine Stoßbelastung (0,33 g/kg KG/h als 50%ige Lösung in 2 Minuten) führte nach 40 Minuten zu einem signifikanten Abfall der Glucose und nach 3 Minuten zu einem Anstieg des Insulins, der sich jedoch sehr schnell wieder normalisierte. Stoßbelastungen werden jedoch als unphysiologisch bei der Beurteilung von kontinuierlichen Infusionen im Rahmen der parenteralen Ernährung angesehen. 7)

Prozentangaben sind außerdem schwer zu beurteilen, da dann je nach Körpergewicht die Zufuhr rate schwankt.

Dagegen konnte Förster 54) bei Gesunden bei Xylitinfusionen (0,8 g/kg KH/h in 15 Minuten) keine signifikante Insulinsekretion nachweisen. Erst bei einer Zufuhr rate von 1,5 g/kgKG/h war eine signifikante Insulinsekretion festzustellen, die nach Versuchsende von einem leichten Glucosekonzentrationsabfall im venösen Blut begleitet war, wobei die Werte 30 und 45 Minuten nach Infusionsende noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt waren. Förster et al. 21) fanden bei einer Xylitinfusion (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 4 Stunden bei Gesunden) keinen Anstieg von Glucose und Insulin. Bei einer Zufuhr rate von 1 g/kgKG/h in einer Stunde kam es zu einem leichten Anstieg der Insulinsekretion. Die Glucose stieg ebenfalls an, jedoch minimal.

Halsbeck et al. 22) fanden bei einer Xylitinfusion (Zufuhr rate 0,5 g/kg KH/h in 4 Stunden bei Gesunden) keinen deutlichen Anstieg der Glucose und des Insulins.

Berg et al. 65) fand bei Xylitinfusion bei Gesunden (0,125 und 0,5 g/kg KG/h in 6 Stunden) eine geringfügige Senkung des Blutzuckerspiegels.

Hypoglykämische Werte wurden jedoch nicht erreicht. H.Bickel et al. 23) konnte bei Infusionen von Xylit (Zufuhr rate 0,48 g/kgKG/h in 6 Stunden) bei Patienten der postoperativen Phase keinen signifikanten Anstieg der Glucose feststellen. Gegen Ende der Infusionszeit schien eher eine Senkung des Glucosespiegels erkennbar zu sein. K.Schultis et al. 76) fand bei Patienten in der postoperativen Phase bei einer xylitinfusion (Zufuhr rate 1,5 g/kgKG/H in einer Stunde) selbst bei dieser hohen Zufuhr rate einen geringen Anstieg der Glucosekonzentration der etwa 2 Stunden nach

Infusionsbeginn wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt war. Der Anstieg war viel geringer als nach gleichdosierter Zufuhr von Glucose oder Fructose. Förster et al. 21) beobachtete auch bei Diabetikern (Zufuhr-rate 0,5 g/kgKG/h in 90 Minuten) keinen Anstieg, sondern im Gegenteil einen leichten Abfall der Glucose.

Dagegen fanden Hammerl et al. 72) bei einer Xylitinfusion (Zufuhr-rate 0,75 g/kgKG/h in einer Stunde) bei Diabetikern einen Anstieg der Glucose, die nach Infusionsende um 32 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht war.

5. Das Verhalten von Insulin und Glucose im Postaggressionsstoffwechsel

Zahlreiche Autoren beobachteten Glucoseverwertungsstörung, Blutzuckerspiegel und Verhalten des Insulins. Die hier genannten Untersuchungen betreffen Ergebnisse, die nach kurzfristigen intravenösen Glucosestoßbelastungen ermittelt wurden.

C.A. Geser et al. 18) beobachtete das Seruminsulin in der postoperativen Phase und bei Traumatisierten, die wegen Frakturen bettlägerig waren. Sie fanden eine signifikante Verschlechterung der Glucoseutilisation in den ersten Tagen nach Operationen und Frakturen. Patienten mit Frakturen wiesen bei intravenöser Glucosebelastung nach Normalisierung der Glucosetoleranz noch lange Zeit stark überhöhte Insulinspiegel gegenüber den ersten Tagen nach dem Unfall auf. Patienten nach einer Operation zeigten nach intravenöser Glucosebelastung am 1.- 4. postop. Tag signifikant höhere Insulinspiegel als präop. oder am 5. - 6. Tag gemessene Werte. C.A. Geser et al. 19) zeigten auch einen statistisch signifikanten Anstieg des Nüchternblutzuckers in der postop. Phase und eine vermehrte Harnglucoseausscheidung nach intravenöser Glucosebelastung.

K.Schultis et al. 10) berichtet ebenfalls von der verminderten Glucoseutilisation in der postop. Phase.

W.Stemmel et al. 28) fand bei abdominellen Eingriffen einen kontinuierlichen intraoperativen Anstieg der Blutglucose, die 30 Minuten nach Op.- Beginn signifikant anstieg und am 3. postop. Tag noch signifikant gegenüber präop. erhöht war. Das Seruminsulin stieg intraoperativ nicht signifikant an, jedoch postoperativ. Gleichzeitig war die Glucosetoleranz intraoperativ leicht herabgesetzt, die Glucosestimulierte Insulinfreisetzung gehemmt. In den ersten Stunden postop. war die Insulinfreisetzung (im Vergleich zu präop.) noch verzögert, jedoch signifikant erhöht. Am 2. - 4. postop. Tag fand sich eine wieder normalisierte Glucosetoleranz bei erhöhtem Nüchternblutzucker. Das Insulin war gegenüber präop. sowohl vor als auch nach einer Glucosebelastung noch erhöht. Im Gegensatz dazu fand er bei knochenchirurgischen Eingriffen, die er als weniger schweres Trauma für den Patienten wertet, einen leichten nicht signifikanten Anstieg der Blutglucose. Das Insulin war lediglich am

1. postop. Tag erhöht. Es fand sich keine Herabsetzung der Glucosetoleranz. Nach Glucosebelastung intraop. fand sich eine Hemmung der Insulinsekretion gegenüber präop., die jedoch bei den abdominalen Eingriffen wesentlich deutlicher ausgeprägt war. Ross et al. 36) fand nach abdominalen Eingriffen im Vergleich zu präop. postoperativ erhöhte Nüchternblutzucker, eine verminderte Glucoseutilisation mit einem Maximum 24 h postoperativ, erhöhte Nüchterninsulinspiegel und erhöhte Insulinfreisetzung nach einer intravenösen Glucosebelastung. Allison et al. 37) beobachtete intraoperativ ansteigende Blutzuckerspiegel, eine um 1-2 Stunden verzögerte Insulinfreisetzung nach einer intravenösen Glucosebelastung und eine Hyperglykämie bis zu 2 Stunden danach. Allison et al. 30) fand bei chirurgischen Patienten ebenfalls einen leichten intraoperativen Blutzuckeranstieg und eine verminderte Insulinfreisetzung gegenüber präoperativ, wobei die Unterdrückung der Insulinantwort mit der Schwere des operativen Eingriffs korreliert. Auch war die Glucoseutilisation herabgesetzt. Lebovitz et al. 32) fand eine herabgesetzte Glucoseutilisation innerhalb der ersten 48 Stunden bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und eine überschießende Insulinfreisetzung nach einer intravenösen Glucosebelastung in den folgenden Tagen. Allison et al. 37) beobachtete bei Patienten mit frischem Herzinfarkt innerhalb der ersten Stunden eine Verminderung der Glucosetoleranz mit verzögerter Insulinantwort nach intravenöser Glucosebelastung, die nach 7-10 Tagen verschwunden war. Dykes et al. 33) fand eine fast vollständige Unterdrückung der Insulinfreisetzung bei cardiogenem Schock. King et al. 35) fand bei Schädelhirnverletzten eine herabgesetzte Glucosetoleranz und in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas in der unmittelbaren posttraumatischen Phase nach intravenöser Glucosebelastung Insulinspiegel, die bei den Patienten mit den schwersten Verletzungen, am geringsten ausgeprägt waren. Fortlaufende Kontrollen zeigten, daß die Insulinspiegel am 3. - 5. posttraumatischen Tag am höchsten waren und sich im Laufe eines Monats wieder normalisiert hatten. S.P. Allison et al. 31) fand bei Patienten mit Verbrennungen, die sich in der Schockphase befanden, eine verminderte Glucoseassimilation und keinen Anstieg des Insulins nach intravenöser Glucosebelastung. Wiederholungsuntersuchungen nach 1-4 Wochen ergaben erhöhte Nüchterninsulinspiegel

und erhöhte z.T. hohe Insulinspiegel nach intravenöser Glucosebelastung. Jedoch war hier auch der Nüchterninsulinspiegel in der akuten Schockphase erhöht.

Anhand der Ergebnisse von Geser et al. (18), Stremmel (28) und Ross et al. (36) konnte nachgewiesen werden, daß die in der postoperativen Phase auftretende Glucoseverwertungsstörung auf keinen Fall auf einen Insulinmangel zurückzuführen ist, die Insulinspiegel sind im Gegenteil erhöht. Das unterschiedliche Verhalten der Glucoseverwertung intra- und postoperativ interpretiert Stremmel (28), daß in der Phase der akuten Einwirkung eines Traumas, es zu einer katecholaminbedingten Hemmung der Insulinfreisetzung bei erhaltener Synthese kommt, der dann eine kompensatorische, überschießende Insulinfreisetzung folgt. Auch die oben genannten Hemmungen der Insulinsekretion in der frühen Phase der Einwirkung einer Aggression auf den Patienten, wie die Arbeiten von Allison et al. (28, 27, 31) und Dykes et al. (33), zeigten könnten in diesem Sinn interpretiert werden.

Die katecholaminbedingte Hemmung der Insulinsekretion konnten Porte et al. (45) und Porte (46) beim Menschen nachweisen.

Neben den Katecholaminen werden als weitere Ursachen für die Glucoseverwertungsstörung und das Verhalten des Insulins in der posttraumatischen katabolen Phase von den Autoren insulinantagonistische Faktoren hormoneller und nicht hormoneller Art diskutiert:

ACTH, STH, Glucocorticoide, FFA, Glukagon (107, 13, 18, 19, 24, 30, 32, 28, 36, 35)

Die schwere Glucoseverwertungsstörung im Postaggressionsstoffwechsel, wie sie anhand kurzfristiger intravenöser Stoßbelastungen nachgewiesen werden konnte, zeigt sich besonders im Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Traumatisierten bei längerdauernder Glucosezufuhr zum Zweck der parenteralen Ernährung.

M. Halmagyi (67) fand bei Intensivtherapiepatienten bei Glucosezufuhr bei einer Zufuhrrate von 1,0 g/kgKG/h in 6 Stunden Blutzuckerspiegel über 500 mg%, bei 0,5 g/kgKG/h unter steady state Bedingungen Blutzuckerwerte über 200 mg%. H. Bickel et al. (23) fanden bei Patienten in der frühen postoperativen Phase bei Glucosezufuhr (0,48 g/kgKG/h in 6 Stunden)

eine Hyperglykämie bei ca. 220 mg% und daraus resultierende erhebliche renale Verluste. Bei einigen Patienten mit offenbar stark gestörter Glucoseverwertungsstörung fand sich eine Hyperglykämie über 300 mg% und renale Verluste bis zu 39 % der zugeführten Menge.

Die Gaben von hochprozentigen Glucoselösungen, bei z.T. gleichzeitiger Gabe von Insulin, sog. parenteral Hyperalimentation (zurückgehend auf Dudrick) birgt als Komplikation das sog. hyperosmorale nichtketotische Koma 3), 11), 25) und die Gefahr der Bildung von Insulinantikörpern 27). Unter diesen Aspekten liegt es nahe, auf große Mengen Glucose im Rahmen der parenteralen Ernährung zu verzichten. Zur Deckung mindestens des Grundumsatzes pro Tag mit Kohlehydratkalorien ist es jedoch notwendig, 0,5 g Kohlehydrate/kg/KG/h über eine Dauer von 12 Stunden zu infundieren 65).

Als Alternative wäre die Zufuhr von Fettemulsionen zu nennen. Rein rechnerisch ergäbe sich eine kalorische Überlegenheit bei einem Brennwert von 930 Kcal/100 g gegenüber Glucose und Fructose mit 375 Kcal/100 g und Xylit mit 405 Kcal/100 g. 1)

Dieser Möglichkeit steht man jedoch sehr skeptisch gegenüber. So fanden Eckart et al. 50) bei Infusion von Fettemulsionen mit ^{14}C markierten Fettsäuren durch Messung der $^{14}\text{CO}_2$ Aktivität in der Außenluft, daß kein Patient im Zeitraum von 24 Stunden mehr als 30 % der verabreichten Triglyceride verbraucht hatte. Brost et al. 41) fanden beim Vergleich der Stickstoffbilanzen einer parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen, Kohlehydraten und Aminosäuren bei Anwendung der Fettemulsionen keine positive Stickstoffbilanz. Huth et al. 39) fanden Blockierungen des RHS (retikulohistiozythäres System) und eine Herabsetzung der Endotoxinresistenz durch Fettemulsionen. Huth et al. 34) konnten Gerinnungsstörungen nachweisen.

Außerdem ist zu erwähnen, daß Fettsäuren nicht in die lebensnotwendige Glucose umgewandelt werden können, da die Reaktion Pyruvat $\rightarrow$ Acetyl-CoA nicht umkehrbar ist. (1).

6. Wirkungen der Kohlehydrate im Postaggressionsstoffwechsel

6.1. Glucose:

Ein wichtiges Argument für den Einsatz von Glucose ist die Tatsache, daß nur Glucose, Insulinsekretion und Synthese stimuliert 54), 56). Diese Stimulierung des anabol wirkenden Insulins erscheint gerade in der Phase der posttraumatischen Katabolie erwünscht. Weiterhin ist Glucose nicht nur als Energielieferant von Bedeutung, sondern auch als Bausteinlieferant für Sytheseprozesse: Ribose und Desoxyribose für die Nucleinsäuresynthese und damit als Grundlage für die Eiweißsynthese, weiterhin als Baustein der Mukopolysaccharide, Glykoproteine und Glykolipide 66). Ein weiterer Vorteil ist die gegenüber den Nicht-glucosekohlehydraten erst in wesentlich höheren Dosen auftretende Lactatbildung 65), 21).

Als sehr bedeutsame Gegenargumente für den Einsatz von Glucose sind die anfangs geschilderten Glucoseverwertungsstörungen in der posttraumatischen, katabolen Phase zu nennen. Auch konnten K. Schultis et al. 10) zeigen, daß der stickstoffsparende Effekt der Glucose in einer solchen Phase unbefriedigend ist, und daß die Ketonämie nicht beeinflußt wird.

Als Alternative, bzw. ergänzend zur Glucose, werden daher zunehmend die sog. Nicht-Glucose-Kohlehydrate zum Zwecke der parenteralen Ernährung genannt.

6.2. Nicht-Glucose-Kohlehydrate

Fructose und Xylit gehören - wie auch Sorbit - zu den sog. Nicht-Glucose-Kohlehydraten. Die Nicht-Glucose-Kohlehydrate werden insulinunabhängig in den Stoffwechsel eingeschleust und können in Glucose umgewandelt werden und Zwischenprodukte des Glucosestoffwechsels liefern. Die Glucose wird ubiquitär verwertet, der Stoffwechsel der Nicht-Glucose-Kohlehydrate ist überwiegend auf die Leber beschränkt 7), 20).

Glucose wird maximal zu 20-30 % in der Leber metabolisiert, Fructose und Xylit zu mehr als 80 % über die Leber 20). Bislang sind keine Bedingungen bekannt geworden, unter denen der Umsatz von Fructose, Sorbit oder Xylit in der Leber wesentlich beeinträchtigt ist. Sie werden größtenteils zu Glucose umgewandelt, was sowohl tierexperimentell an der isoliert perfundierten Rattenleber mit einer Bildungsrate von 45-70 % Glucose 20), als auch beim Menschen gezeigt werden konnte. Die Untersuchungen von Keller und Froesch beim Menschen 38) ergaben nach intravenöser Verabreichung von 0,5 g/kgKG ^{14}C Xylit, ^{14}C Sorbit und ^{14}C Fructose nach 3 Stunden bei allen 3 Substraten 60-75 % der ^{14}C Aktivität in der Glucose.

Fructose und Xylit münden an verschiedenen Stellen in den Weg des Glucosestoffwechsels ein. Sie können daher Glucose als auch die gleichen Zwischen- und Endprodukte wie Glucose liefern 1). Ihr Abbau ist nicht hormonell gesteuert 20), 21). Die Einschleusung der Fructose in die Glykolyse erfolgt nach Phosphorylierung mittels der Fructokinase zu Fructose-1-phosphat und anschließender Spaltung durch die Aldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd. Der Glycerinaldehyd wird entweder nach Phosphorylierung durch eine Triokinase in die Glykolyse eingeschleust, oder es wird ein Umweg über eine vorangehende Oxydation zu Glycerinsäure gewählt, die dann noch nach Phosphorylierung ebenfalls in die Glykolyse mündet. (20). Exogen zugeführter Xylit wird über eine unspezifische Dehydrogenase zu d-Xylulose umgesetzt. Der weitere Abbau erfolgt über den Pentosephosphat-shunt (71, 1). Eine Einmündung in die Glykolyse ist möglich über Fructose-6-Phosphat und Glycerinaldehydphosphat 1), 7).

6.2.1. Fructose:

Fructose erwies sich beim Vergleich mit Glucose und Xylit speziell in der postoperativen Phase (0,48 g/kgKG/h in 6 Stunden) als das am besten verwertete Substrat. Die renalen Verluste waren am geringsten. Der Blutzuckerspiegel wurde nicht signifikant beeinflusst 23). Fructose erwies sich gegenüber Glucose signifikanter eiweißsparend 63).

Fructoseinfusionen in der posttraumatischen Phase waren imstande, der posttraumatischen Hyperglykämie entgegenzuwirken. Fructose ist außerdem ein schneller Glykogenbildner und wirkt K^+ sparend (14). Als Nachteil ist die gegenüber Glucose und Xylit stärkste Lactatbildung zu nennen, die jedoch erst bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/kgKG/h nennenswert ist (21), (65).

6.2.2. Xylit:

K. Schultis et al. (10) konnten zeigen, daß der stickstoffsparende Effekt in der posttraumatischen katabolen Phase dem der Glucose um über 100 % überlegen ist, und daß Xylit der Ketonkörperbildung entgegenwirkt. Die Glucoseutilisation wird verbessert. K. Schultis et al. (24) zeigten bei einer Stoßbelastung bei Patienten der frühen postoperativen Phase von 1-stündiger Dauer (1,5 g/kgKG/h), daß gegenüber Fructose und Sorbit der Blutzuckerspiegel am geringsten anstieg. Der Anstieg war minimal. Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß Xylit gegenüber den anderen Nicht-Glucose-Kohlehydraten in der Lage ist, den Umbau zu der gerade erforderlichen Menge an Blutglucose den jeweiligen Bedürfnissen am besten anzupassen. H. Bickel et al. (23) konnten zeigen, daß Xylit gerade von chirurgischen Patienten besser verwertet wird als von Gesunden, und daß der Blutzuckerspiegel nicht beeinflußt wird. Nach Förster (63) besitzt Xylit gegenüber Glucose eine deutlich eiweißsparende Wirkung. Xylit hat eine den Spiegel der freien Fettsäuren im Plasma senkende Wirkung und zwar sowohl beim Gesunden als auch beim Diabetiker, sowie bei posttraumatischen und postoperativen Streßzuständen (71).

Demgegenüber fielen bei Glucosegabe in der posttraumatischen katabolen Phase die freien Fettsäuren nur verzögert ab (10).

7. Vorteile der Infusion einer Kohlehydratmischlösung im Postaggressionsstoffwechsel

Allgemeine Vorteile der Kohlehydratkombination sind:

Die Dosierung der Einzelkomponenten kann so niedrig gehalten werden, daß die Nebenwirkungen der Einzelkomponenten nicht in praktische Erwägung gezogen zu werden brauchen. Das Angebot mehrerer Kohlehydrate in niedriger Dosierung der Einzelkomponenten erlaubt eine ausreichende Menge an Kohlehydraten zuzuführen 7).

Somit ist eine höhere Gesamtzufuhr, als sie für die Einzelkomponenten möglich ist, gewährleistet 65).

Bei der Zusammenstellung der Mischinfusion kommt es jedoch nicht auf eine beliebige Kombination an, sondern man muß die angebotenen Möglichkeiten sorgfältig überprüfen. Nicht sinnvoll erschiene beispielsweise eine Kombination von Fructose und Sorbit, da Sorbit zu Fructose dehydriert und dann auf dem gleichen Weg abgebaut wird 7). Ähnliches gilt für die Zusammenstellung Xylit und Sorbit (jedoch nur in höherer Dosierung), da der Abbau beider Verbindungen über das gleiche Enzym - eine Polyoldehydrogenase - eingeleitet wird, was zur Konkurrenz um das Enzym führen kann 66).

Als günstige Kombination wird die Zusammenstellung Fructose, Glucose und Xylit angesehen, da hier die Metabolisierung auf zunächst unabhängigen Stoffwechselwegen erfolgt, ohne daß es zu gegenseitigen Umsatzhemmungen kommt 26). Die Peripherie wird überwiegend durch Glucose versorgt, Fructose und Xylit werden primär in der Leber metabolisiert, was von Vorteil ist, da ein breiter Stoffwechselquerschnitt benutzt wird 66).

Bei der quantitativen Zusammensetzung wird eine Kombination Fructose, Glucose, Xylit im Verhältnis 2:1:1 als vorteilhaft und praktikabel angesehen 7), 66), 26). Die Überlegung, Fructose in der doppelten Menge zuzuführen, läßt sich mit der besten Verwertbarkeit von Fructose gegenüber Glucose und Xylit in der postoperativen Phase begründen 23). Auch liegt die durchschnittliche maximale Umsatzkapazität von Fructose mit

1,5 g/kgKG/h gegenüber Glucose mit 0,35 und Xylit 0,6 g/kgKG/h (bei Gesunden ermittelte Werte) wesentlich höher. Dabei ist jedoch einschränkend zu sagen, daß die maximale Umsatzkapazität kein Wert ist, der allein für die klinische Anwendung von Belang ist. Sie stellt lediglich einen oberen Grenzwert dar, unter den man sich auf alle Fälle halten muß. Für die klinische Anwendung muß die Zufuhr rate so hoch bemessen sein, daß die renalen Verluste in tragbaren Grenzen bleiben, die Verträglichkeit gut ist, und keine bzw. minimale Nebenwirkungen auftreten 7).

Die bisherigen Erfahrungen sprechen für die klinische Anwendung einer solchen Kombination.

So fanden Berg et al. 65) bei Testung der Mischinfusion bei Gesunden (Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 6 Stunden) keine Veränderung von Lactat, Pyruvat und Bicarbonat. Der Blutzuckerspiegel war eindeutig niedriger als nach alleiniger Infusion von Glucose in der Dosierung der Einzelkomponente der Mischlösung (0,125 g/kgKG/h). Ein rel. konstanter Blutzuckerspiegel stellte sich nach etwa 2 1/2 Stunden nach Infusionsbeginn auf einer Höhe um 90 mg% ein.

Berg et al. 68) fanden bei der Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 12 Stunden bei Gesunden keine Veränderung von Lactat, Pyruvat, keine Verschiebungen im Säure-Basen- und Elektrolyshaushalt, keinen Transaminasen- und Bilirubinanstieg. Blutglucose, Xylit und Fructosespiegel hatten nach 3 Stunden ein steady state erreicht. Der Blutglucosespiegel betrug im steady state 69-75 mg% (nüchtern 59 mg%), der Fructosespiegel bewegte sich auf einer Höhe von etwa 20 mg%, der Xylitspiegel auf einer Höhe von etwa 7,5 mg%.

Berg et al. 59) fanden bei der Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 12 Stunden bei Gesunden ein steady state für Fructose ab der 3. Stunde bei 22-26 mg%, für Xylit bei 13-15 mg%. Die Konzentration der Serumglucose änderte sich nicht signifikant. (93-103 mg%). Entsprechend dem fehlenden Glucoseanstieg fand sich keine Konzentrationsänderung des Seruminulins.

F. Matzkies et al. 59) testeten die Mischlösung bei Gesunden unter Extrembedingungen (Zufuhr rate 1,5 g/kgKG/ in 1 Stunde). Es kam zu

einem Anstieg der Serumglucose von 80 auf 132 mg%. Die Insulinkonzentration stieg von 17 auf 78 uE/ml.

Kult et al. 60) konnten bei Verwendung der Mischlösung als Kohlehydratkomponente im Rahmen einer parenteralen Ernährung feststellen, daß sich die Immunglobuline (IGg) und Komplementkomponenten rascher von einem operativen Streß erholten.

H. Bickel et al. 57) infundierten die Mischlösung Patienten in der postoperativen Phase mit der Zufuhr rate 0,5 g/kgKG/h in 6 Stunden. Man fand lediglich einen Blutglucoseanstieg von 30 mg%. Nach etwa 2 Stunden hatte sich ein Blutzuckerspiegel um etwa 150 mg% eingestellt. Bezüglich Kohlehydratbilanz, Säure-Basenhaushalt, Lactaterhöhung und Harnsäureanstieg, war die Mischlösung keinem der mit derselben Zufuhr rate getesteten Einzelsubstrate unterlegen.

M. Halmagyi 67) fand bei traumatisierten Intensivtherapiepatienten bei Zufuhr der Mischlösung (Zufuhr rate 1 g/kgKG/h) lediglich bis auf 130 mg% ansteigende Blutzuckerspiegel.

8. Fragestellung

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit Kohlehydratmischlösungen bei Gesunden und Patienten der postoperativen Phase, konnte gezeigt werden, daß dieses offensichtlich eine geeignete Form der Kohlehydratzufuhr zu sein **scheint** (57, 59, 64, 65, 68).

Nebenwirkungen bis zu einer Dosierung von 0,5 g/kgKG/h traten nicht auf und renale Verluste hielten sich in vertretbaren Grenzen. Die bisherigen Erfahrungen sind jedoch nur anhand relativ kurzfristiger Untersuchungen, wobei die Infusionsdauer einige Stunden betrug, gemacht worden. Schwer traumatisierte Patienten müssen jedoch über einen Zeitraum von mehreren Tagen und länger, und um mindestens den Grundumsatz zu decken, mit einer Zufuhr rate von 0,5 g/kgKG/h über eine Zeitdauer von 12 Stunden (65) mit Kohlehydratkalorien ernährt werden.

Anfangs konnte dargestellt werden, daß sich traumatisierte Patienten in einer katabolen Stoffwechsellage befinden, die hinsichtlich des Energiestoffwechsels einer diabetischen Stoffwechsellage ähnelt, wobei jedoch kein Insulinmangel besteht.

Dieses wurde anhand der Arbeiten von Geser et al. 18), Stremmel et al. 28) und Ross et al. 36) belegt. (Sie wiesen bei Patienten der posttraumatischen Phase eine Glucoseverwertungsstörung bei überhöhten Insulinspiegeln nach). Zweifelsohne ist der stärkste Anreiz auf Ausschüttung von Insulin der Blutzuckerspiegel.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse zu wissen, ob die Zufuhr von Kohlehydraten direkt in die Blutbahn, in Form der oben genannten Mischlösung, d.h. kleine Mengen externer Glucosezufuhr, kombiniert mit Xylit und Fructose, die Freisetzung von Insulin bewirkt oder nicht. Weiterhin wäre zu fragen, ob sich die Insulinausschüttung bei den traumatisierten Patienten unter den genannten Bedingungen erschöpft.

Selbstverständlich gehört zu einem kompletten parenteralen Ernährungsregime, neben der Gabe von Kohlehydraten, Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen, die Zufuhr von Aminosäuren.

Wir haben dennoch, um eine klare Ausgangsbasis für spätere weitere Untersuchungen zu erstellen, darauf verzichten wollen Aminosäuren zu infundieren.

In unseren Untersuchungen wollten wir als 1. Schritt, da eine Aminosäurezufuhr möglicherweise das Verhalten der Konzentrationen der einzelnen Zucker, bzw. die Insulinausschüttung modifiziert hätte, die Wirkung eines aminosäurefreien Ernährungsregimes beobachten.

Auf Grund dieser Überlegungen stellten wir uns folgende Fragen:
Wie verhalten sich die Konzentration der Glucose, der Fructose, des Xylit, sowie der Seruminsulinspiegel bei schwerkranken, traumatisierten Patienten unter der Infusion einer Kohlenhydratmischlösung, bestehend aus Fructose, Glucose und Xylit, im Verhältnis 2:1:1 in einer Dosierung von 0,5 g/kgKG/h Gesamtkohlenhydratmenge über eine Versuchsdauer von 5 Tagen.

9. Eigene Untersuchungen

9.1. Patienten

Es handelte sich um 10 Schwerstkranke der anaesthesiologischen Intensivstation, 2 weibliche und 8 männliche Patienten im Alter von 19 bis 72 Jahren.

Es handelte sich um Patienten mit schwersten multiplen Traumen und um Patienten in der postoperativen Phase. Bei einem Patienten bestand eine Subarachnoidalblutung bei Aneurysma.

Die genauen Diagnosen können der Tabelle 1 entnommen werden. Sämtliche Patienten waren relaxiert, sediert und wurden kontrolliert beatmet.

Patienten mit Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz waren von dem Versuch ausgeschlossen. Vor Versuchsbeginn wurden evtl. bestehende Blutverluste ausgeglichen. Wasser und Elektrolythaushalt wurden täglich bilanziert und Verluste durch eine entsprechende Ersatztherapie ausgeglichen. Außerdem wurden angehende Störungen des Säure-Basenhaushaltes behoben.

Tabelle A

Patienten

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Diagnose
1	♂	21 J	87 kg	Schädelhirntrauma mit fragl. Aspiration, Schnittwunden
2	♂	69 J	64 kg	Rippenserienfrakturen beidseits, Pneumothorax re. Beckenringfraktur re., Symphysensprengung, Sprengung der li. Iliosacralfuge mit Beckenschaufelbruch, Blasenruptur, Radiusfraktur li.
3	♂	64 J	78 kg	Schädelhirntrauma mit contusio cerebri, Gesichtsschädelfrakturen, Rippenserienfrakturen li., Hämatothorax
4	♀	21 J	56 kg	Contusio cerebri, Pneumoserohämatothorax, Oberschenkelfraktur re. Ulnafraktur re., Beckenringfraktur re., Rippenserienfraktur re.
5	♂	47 J	59 kg	Apoplektischer Insult, Rippenserienfrakturen li. Claviculafraktur re.

Tabelle A

Patienten

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Diagnose
6	♀	59 J	61 kg	Zustand nach Operation eines Astrocytoms re. temporal
7	♂	19 J	66 kg	Commotio cerebri, Gesichts- schädelfraktur le Fort III Frontobasale Liquorfistel, Trachealeinriß
8	♂	72 J	63 kg	Zustand nach Kehlkopfteil- resektion wegen Kehlkopf- carcinom
K.D.	♂	36 J	91 kg	Subarachnoidalblutung bei Aneurysma
H.H.	♂	21 J	65 kg	Protrahierter Schock, Commotio cerebri, Gesichts- schädelfrakturen, frontobasale Schädelbasisfraktur stumpfes Bauchtrauma, vordere und hintere Beckenringfraktur

9.2. Versuchsaufbau

Vor Versuchsbeginn wurde ein komplettes, parenterales Ernährungsregime, bestehend aus Kohlehydraten, Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen durchgeführt.

Dieses wurde 12 Stunden vor Versuchsbeginn abgesetzt und die Patienten erhielten nur noch Wasser und Elektrolyte.

Versuchsbeginn war Montag Mittag 12⁰⁰, Versuchsende Samstag Mittag 12⁰⁰. Zugeführt wurde ein 40%iges elektrolytfreies Kohlenhydratgemisch, das Fructose, Glucose und Xylit im Verhältnis 2:1:1 enthielt. Die Zufuhr rate des Infusionsgemisches betrug 0,5 g/kgKG/h. Somit wurden jedem Patienten 0,25 g Fructose, 0,125 g Glucose und 0,125 g Xylit/kgKG/h zugeführt.

Die Infusionslösung wurde Montag Mittag um 12⁰⁰ angelegt und lief kontinuierlich ohne Pause bis Samstag Mittag 12⁰⁰ Uhr. Ausgangs- bzw. Nüchternwerte vor Anlegen der Kohlenhydratinfusionslösung stellen die Montagwerte von 8⁰⁰ und 12⁰⁰ dar.

Der intravenöse Zugang erfolgte über einen vena cava Katheter.

Für die Analysen verwendeten wir venöses Blut.

Eine konstante Zufuhr rate konnte über eine automatische Infusionspumpe (Fa. Braun, Melsungen) gewährleistet werden.

Die Ausgangs- (=Nüchtern-) werte vor Versuchsbeginn, die Montagwerte von 8⁰⁰ und 12⁰⁰ wurden als Tag 0 zusammengefaßt.

Nach Anlegen der Infusion Montag Mittag um 12 Uhr erfolgten dann die Blutentnahmen zur Bestimmung der jeweiligen Kontrollgrößen um 16 Uhr, 8 und 12 Uhr. Diese Werte ergaben jeweils einen Versuchstag.

Die Werte von Montag 16⁰⁰, Dienstag 8⁰⁰ und Dienstag 12⁰⁰ wurden als Tag 1 zusammengefaßt, Dienstag 16⁰⁰, Mittwoch 8⁰⁰ und Mittwoch 12⁰⁰ als Tag 2, usw., so daß sich bis Samstag Mittag 12⁰⁰ insgesamt 5 Versuchstage ergaben.

9.3. Untersuchungsgrößen und Methoden

Alle Bestimmungen wurden in Form von Doppelbestimmungen vorgenommen. Bestimmt wurden Blutglucose, -xylit, -fructose und -insulinspiegel. Die Konzentration der jeweiligen Zucker werden in mg%, die Konzentrationen des Insulinspiegels in uE/ml (mikro-Units/ml) angegeben.

Blutglucose und Fructosespiegel wurden im gemeinsamen Ansatz nach der kombinierten enzymatischen Methode von Schmidt 83) bestimmt. Blutxylitspiegel wurden bestimmt nach der Methode von Bässler 84). Blutinsulinspiegel wurden bestimmt mittels eines Radioimmunoassays nach der Methode von Catt K.J. und Trigaar G.W. 82). Das Serum wurde bei - 20°C sofort nach der Entnahme eingefroren und spätestens innerhalb von 3 Monaten zur Untersuchung verbraucht.

9.4. Statistische Verfahren

Berechnet wurden Mittelwerte und Standardabweichungen über die Tage und die jeweiligen Zeitpunkte der Tage. Durchgeführt wurde eine trifaktorielle Varianzanalyse (Personen, Tage, Zeitpunkte) und Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen Parametern für die einzelnen Personen.

9.5. Ergebnisse

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigte es sich, daß 2 Patienten bezüglich des Blutzuckerspiegels stark abweichende Werte aufwiesen. Aufgrund des Verhaltens des Blutzuckerspiegels dieser Patienten in den Tagen vor Versuchsbeginn war ein solches Verhalten nicht zu vermuten.

Deshalb werden diese Ergebnisse, wie auch schon von anderen Autoren durchgeführt, gesondert dargestellt.

1. Mittelwerte
Mittelwertkurven
Mittelwerttabellen
2. Ergebnisse der
Varianzanalyse
3. Ergebnisse der
Korrelationsanalyse

Ad 1.

Insulin

Das Insulin stieg von einem durchschnittlichen Nüchternwert von 51,5 uE/ml im Laufe der 5 Versuchstage kontinuierlich auf 95,3 uE/ml am 5. Tag. (Tab. 5). Die Unterschiede zwischen den Tagen sind statistisch signifikant:

$p < 0,05$ (Tab. 6)

Die genaue Verlaufskurve über die Tage und Uhrzeiten (Abb. 1, Tab. 1) zeigt einen relativ konstanten Verlauf des Insulins mit ansteigender Tendenz an den beiden letzten Versuchstagen. Der Gesamtdurchschnittswert des Insulins betrug 82,4 uE/ml.

Glucose

Der Glucosespiegel stieg von einem durchschnittlichen Nüchternwert von 105,5 mg% auf einen Gesamtdurchschnittswert von 145,8 mg% (Tab. 5). Ein steady state ist bereits frühzeitig bei der 1. Messung nach Versuchsbeginn erreicht (Abb. 2, Tab. 2). Die Gesamtmittelwerte über die 5 Versuchstage sind relativ konstant zwischen 151,8 (höchster Wert Tag 1) und 140,1 mg% (niedrigster Wert Tag 2). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen.

Xylit

Der Xylitspiegel stieg auf einen Gesamtdurchschnittswert von 25 mg% an. Abb. und Tabelle 3 zeigen ebenso wie die Mittelwerte über die 5 Versuchstage (Tab. 5) das schnelle Erreichen eines steady

state und den konstanten Blutxylitspiegel während des Versuchs. Der höchste gemessene Wert beträgt 26 mg% (Tag 3), der niedrigste Wert 24 mg% (Tag 4 und 5) (Tab. 5). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 5 Versuchstagen.

Fructose

Der Fructosespiegel stieg auf einen Gesamtdurchschnitt von 32 mg% an (Tab. 5). Abb. 4 und Tabelle 4 zeigen ebenso wie die Mittelwerte über die 5 Versuchstage (Tab. 5) das schnelle Erreichen eines konstanten Blutfructosespiegels. Der höchste gemessene Wert betrug 37,0 mg% (Tab. 5), der niedrigste Wert 28,9 mg% (Tag 5). (Tab. 5). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstagen.

ad 2

Varianzanalyse Tab. 6

Personen:

Sie zeigt bei allen 4 Parametern (Insulin, Glucose, Xylit, Fructose) zwischen den Personen signifikante Unterschiede $p < 0,01$

Tage:

Beim Insulin bestehen zwischen den Tagen signifikante Unterschiede $p < 0,05$, bezüglich Glucose, Xylit und Fructose bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Uhrzeiten:

Zwischen den Uhrzeiten bestehen bei allen 4 Parametern keine signifikanten Unterschiede,

Personen x Uhrzeiten:

Zwischen den Personen bestehen bezüglich der Uhrzeiten bei allen 4 Parametern signifikante Unterschiede $p < 0,01$.

Personen x Tage:

Zwischen den Personen bestehen bezüglich der Tage bei allen 4

Parameter, signifikante Unterschiede $p < 0,01$.

Tage x Uhrzeiten:

Zwischen den Tagen bestehen bezüglich der Uhrzeiten signifikante Unterschiede, für Glucose und Insulin $p < 0,01$, für Xylit und Fructose $p < 0,05$.

Korrelationsanalyse Tab. 7

Die Korrelationsanalyse zwischen den einzelnen Parametern zeigt für jeden Patienten individuelle Ergebnisse, lediglich die Korrelation zwischen Fructose und Xylit ist bei allen Patienten (mit Ausnahme von Patient 8) signifikant $p < 0,01$. Auffallend die Ergebnisse von Patient 6, dessen Korrelationen zwischen allen Parametern signifikant sind.

Zwischen Insulin und Glucose bestehen bei Patient 3,5,6,7 signifikante Korrelationen, bei Patient 4 lediglich bei der Messung 1.

Zwischen Insulin und Xylit bestehen bei Patient 1, 6, H.D. und bei Patient 3 (Messung 2) und Patient 7 (Messung 1) signifikante Korrelationen. Zwischen Insulin und Fructose bestehen bei Patient 5, 6, 7 und H.D. signifikante Korrelationen. Zwischen Glucose und Xylit bestehen bei Patient 2, 3, 4, 6 signifikante Korrelationen.

Zwischen Glucose und Fructose bestehen bei Patient 1 (Messung 2) 2,4,5,6,8 und H.D. signifikante Korrelationen.

Ergebnisse der Patienten H.D. und H.H. Tab. 8

Die Werte dieser beiden Patienten werden aufgrund ihrer hohen Blutzuckerwerte, die ganz erheblich von denen der anderen Patienten abwichen, gesondert dargestellt (Tab. 8).

Pat. H.D.

Insulin: Das Insulin stieg von 129 $\mu\text{E/ml}$ nüchtern auf einen Maximalwert von 205 $\mu\text{E/ml}$ am 2. und 3. Tag, um am letzten Versuchstag auf 119 $\mu\text{E/ml}$ abzufallen.

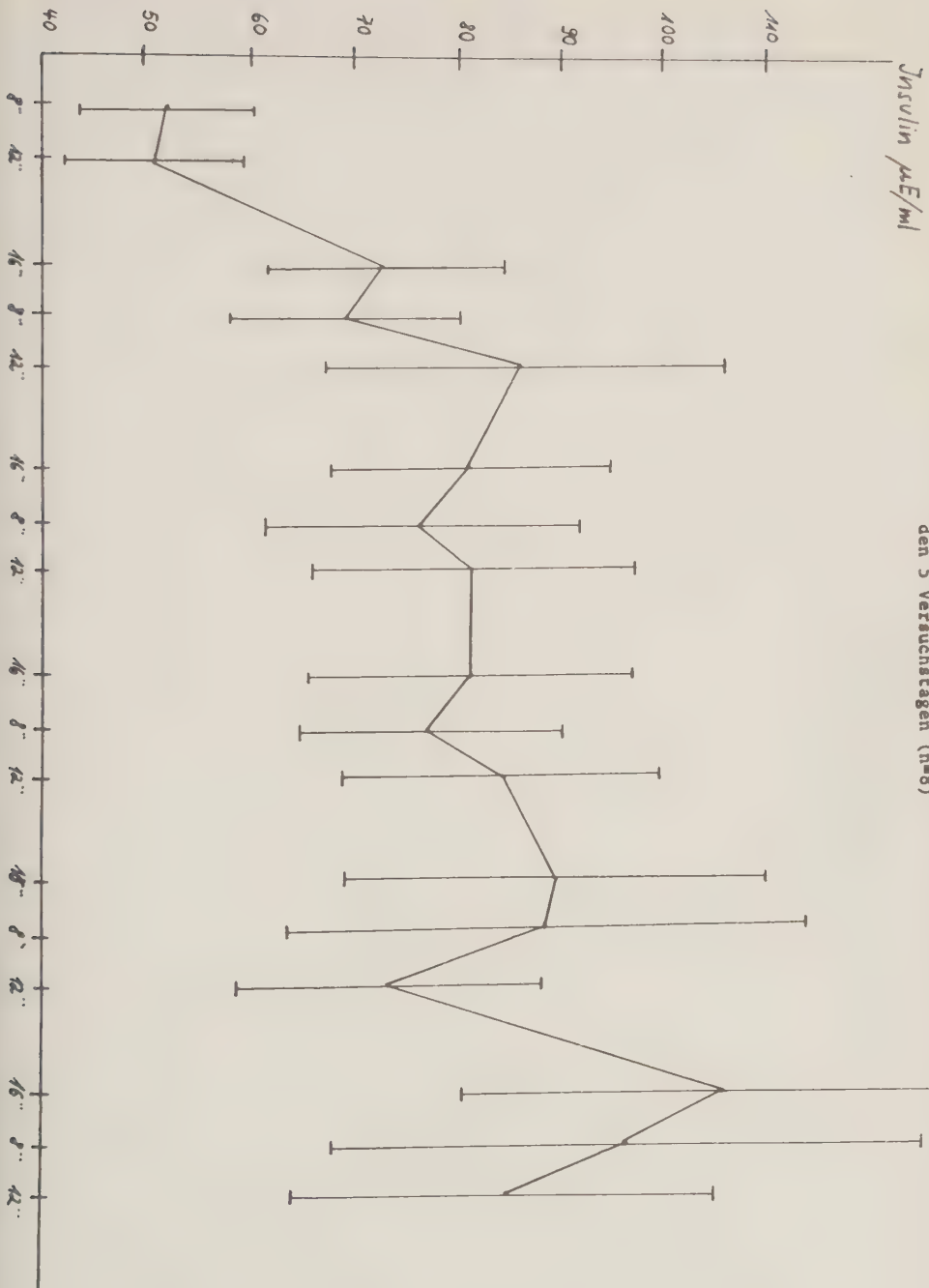
- Glucose: Die Glucose stieg von 189,8 mg% nüchtern auf maximal 452,3 mg% (4. Tag), um am 5. Tag auf 391,5 mg% abzusinken.
- Xylit: Die Xylitspiegel schwankten zwischen 28 mg% (höchster Wert am 3. Tag) und 11 mg% (niedrigster Wert am 4. Tag).
- Fructose: Die Fructosespiegel schwankten zwischen 37,6 mg% (höchster Wert am 3. Tag) und 19,7 mg% (niedrigster Wert am 4. Tag).

Pat. H.H.

- Insulin: Das Insulin stieg von 61 uE/ml nüchtern auf maximal 87, und 88 uE/ml am 4. und 5. Tag.
- Glucose: Die Glucose stieg von 149,7 mg% nüchtern auf maximal 369,1 mg% am 4. Tag, um am 5. Tag auf 257,1 mg% abzufallen.
- Xylit: Es zeigten sich im Verlauf des Versuchs kontinuierlich fallende Blutspiegel, von 40 mg% am 1. Tag auf 11 mg% am 5. Tag.
- Fructose: Es zeigten sich ebenfalls im Laufe des Versuchs kontinuierlich fallende Blutspiegel, von 39,0 mg% am 1. Tag auf 14,7 mg% am 5. Tag.

Abbildung 1

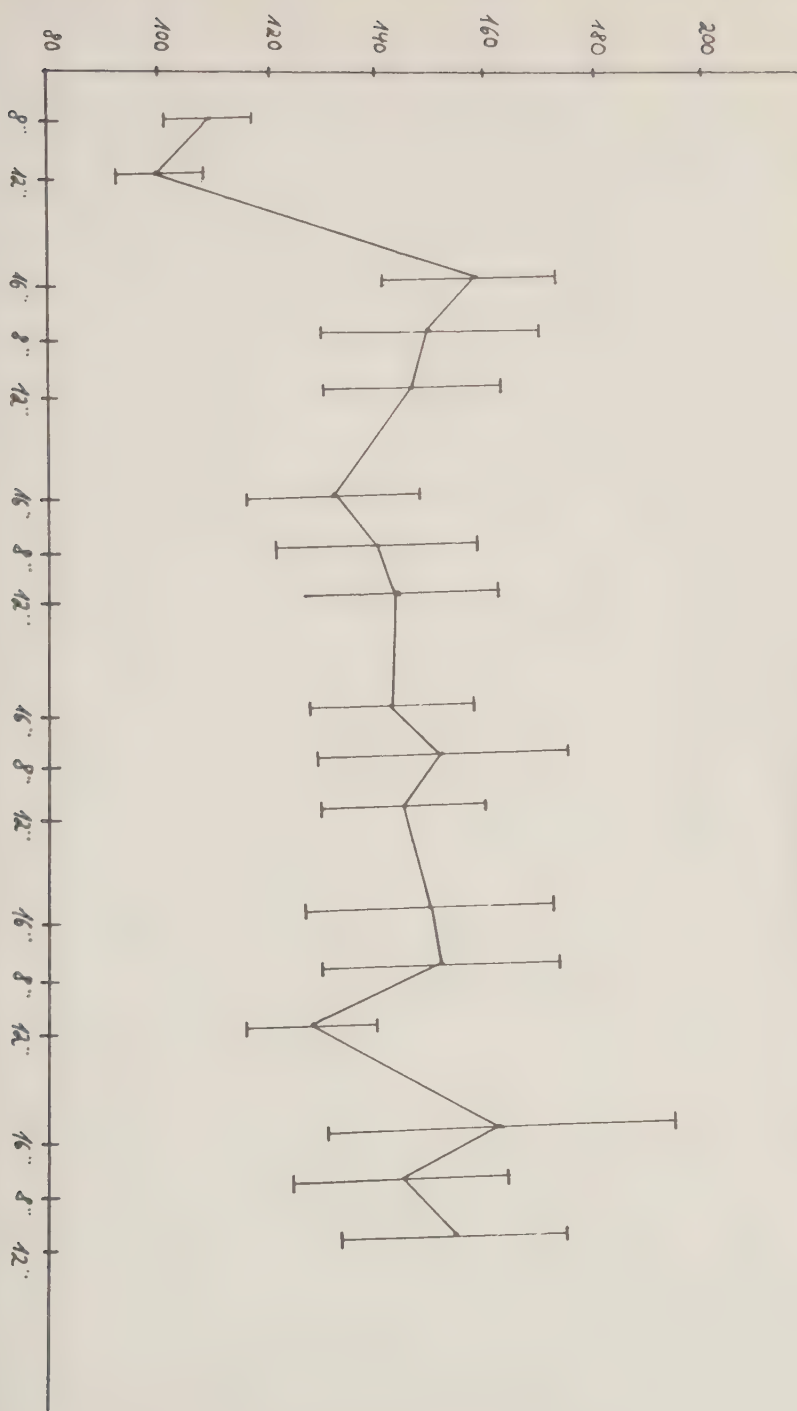
Mittelwerte der Insulinkonzentrationen und Standardabweichungen im Serum in $\mu\text{E/ml}$ zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen ($n=8$)

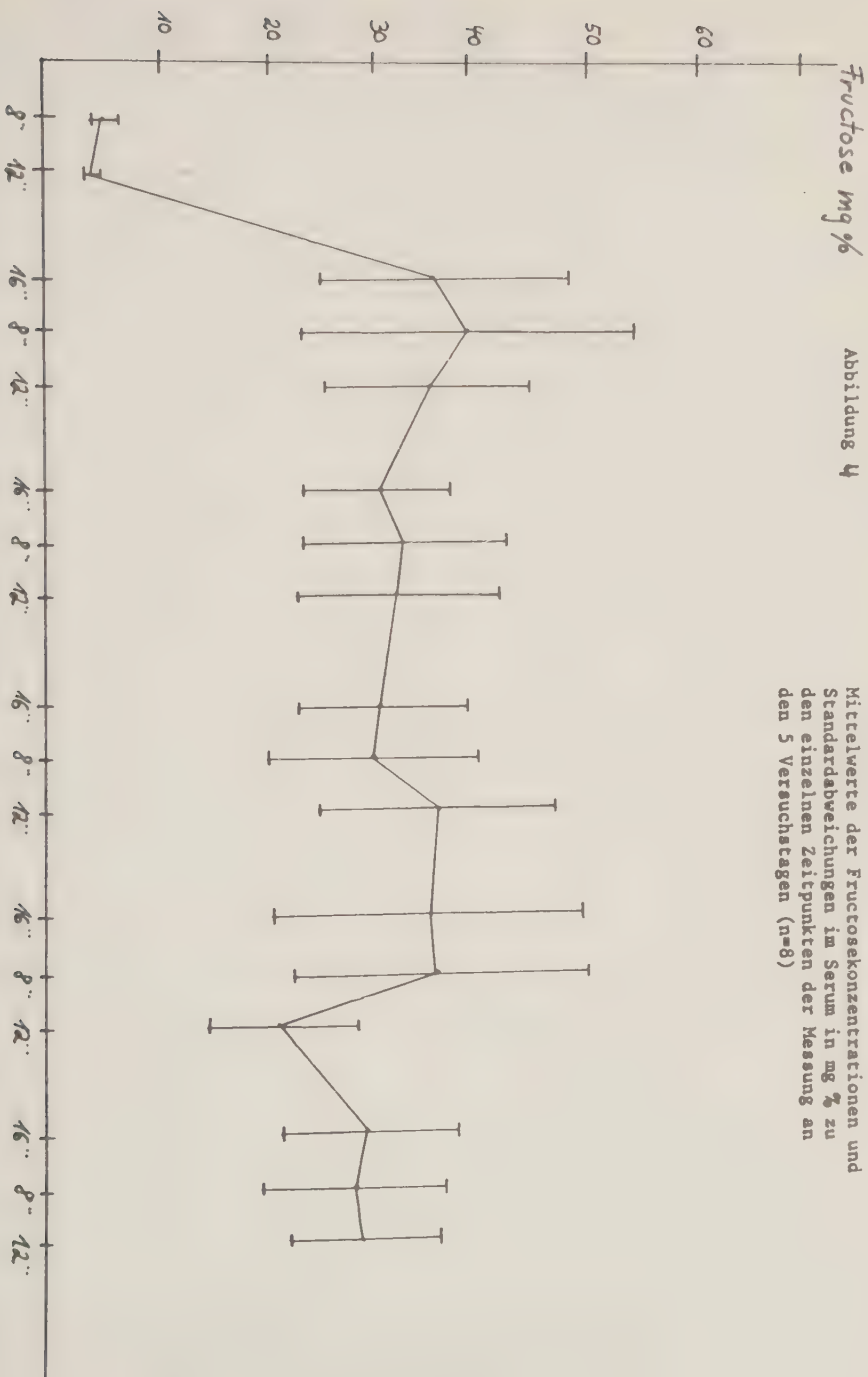


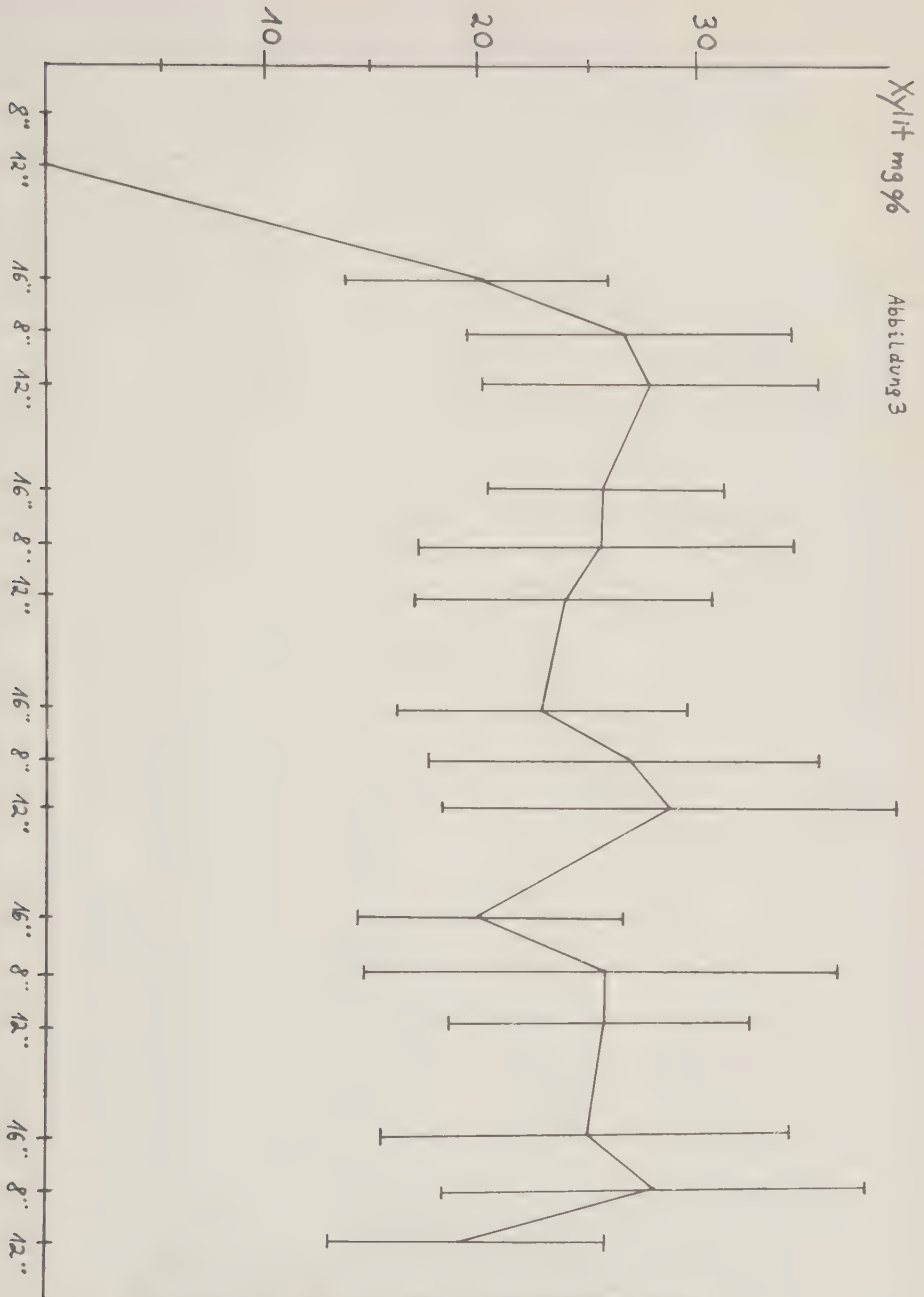
Glucose mg%

Abbildung 2

Mittelwerte der Glucosekonzentrationen und
Standardabweichungen im Serum in mg % zu
den einzelnen Zeitpunkten der Messung an
den 5 Versuchstagen (n=8)







Mittelwerte der Xylitkonzentrationen und Standardabweichungen im Serum in mg% zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen (n=8)

Tabelle 1

Mittelwerte der Insulinkonzentrationen und Standardabweichungen im Serum in uE/ml zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen (n=8)

Versuchstag	Uhrzeit	$\bar{X}$	x
0	8 ⁰⁰	52	16
	12 ⁰⁰	51	17
1	16 ⁰⁰	73	23
	8 ⁰⁰	69	22
	12 ⁰⁰	86	39
2	16 ⁰⁰	81	27
	8 ⁰⁰	77	30
	12 ⁰⁰	81	31
3	16 ⁰⁰	81	31
	8 ⁰⁰	72	25
	12 ⁰⁰	84	31
4	16 ⁰⁰	88	40
	8 ⁰⁰	86	51
	12 ⁰⁰	73	29
5	16 ⁰⁰	105	50
	8 ⁰⁰	96	57
	12 ⁰⁰	84	40

Tabelle 2

Mittelwerte der Glucosekonzentrationen und Standardabweichungen im Serum in mg % zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen (n=8)

Versuchstag	Uhrzeit	$\bar{X}$	x
0	8 ⁰⁰	109	16
	12 ⁰⁰	102	16
1	16 ⁰⁰	158	32
	8 ⁰⁰	150	41
	12 ⁰⁰	147	32
2	16 ⁰⁰	136	33
	8 ⁰⁰	141	38
	12 ⁰⁰	144	36
3	16 ⁰⁰	142	30
	8 ⁰⁰	146	47
	12 ⁰⁰	144	30
4	16 ⁰⁰	148	46
	8 ⁰⁰	150	45
	12 ⁰⁰	126	23
5	16 ⁰⁰	161	64
	8 ⁰⁰	142	40
	12 ⁰⁰	153	41

Tabelle 3

Mittelwerte der Xylitkonzentration und Standardabweichungen im Serum in mg% zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen (n=8)

Versuchstag	Uhrzeit	$\bar{x}$	x
0	8 ⁰⁰	0,43	0,26
	12 ⁰⁰	0,38	0,22
1	16 ⁰⁰	20	12
	8 ⁰⁰	27	15
	12 ⁰⁰	28	16
2	16 ⁰⁰	26	11
	8 ⁰⁰	26	18
	12 ⁰⁰	24	14
3	16 ⁰⁰	23	14
	8 ⁰⁰	27	19
	12 ⁰⁰	29	22
4	16 ⁰⁰	20	12
	8 ⁰⁰	26	22
	12 ⁰⁰	26	14
5	16 ⁰⁰	25	19
	8 ⁰⁰	28	20
	12 ⁰⁰	19	13

Tabelle 4

Mittelwerte der Fructosekonzentrationen und Standardabweichungen im Serum in mg % zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung an den 5 Versuchstagen (n=8)

Versuchstag	Uhrzeit	$\bar{X}$	x
0	8 ⁰⁰	5,5	2,1
	12 ⁰⁰	4,8	1,8
1	16 ⁰⁰	37,0	22,7
	8 ⁰⁰	39,0	31,0
	12 ⁰⁰	35,1	19,8
2	16 ⁰⁰	30,3	14,2
	8 ⁰⁰	33,0	19,2
	12 ⁰⁰	32,4	18,2
3	16 ⁰⁰	32,8	16,0
	8 ⁰⁰	31,1	19,9
	12 ⁰⁰	30,0	22,8
4	16 ⁰⁰	36,1	29,7
	8 ⁰⁰	35,9	27,7
	12 ⁰⁰	21,5	13,2
5	16 ⁰⁰	29,3	16,1
	8 ⁰⁰	28,7	16,9
	12 ⁰⁰	28,9	14,7

Tabelle 5

Tagesmittelwerte der untersuchten Parameter im Serum

Versuchs- tag	0	1	2	3	4	5
Insulin (uE/ml)	51,5	75,7	79,6	79,0	82,3	95,3
Glucose (mg%)	105,5	151,8	140,1	144,0	141,4	151,8
Xylit (mg%)	0,4	25	25	26	24	24
Fructose (mg%)	5,1	37,0	31,9	31,3	31,2	28,9

Mittelwerte der untersuchten Parameter im Serum:

Insulin 82,4 uE/ml
Glucose 145,8 mg%
Xylit 25 mg%
Fructose 32,1 mg%

Ergebnisse der Varianzanalyse

Insulin

Personen	Tage	Uhrzeiten	PersonenxTage	Pers. xUhrzeiten	TagexUhrzeiten
$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,05$ signifikant	nicht signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant

Glucose

Personen	Tage	Uhrzeiten	Personen x Tage	Pers. x Uhrzeiten	Tage x Uhrzeiten
$p < 0,01$ signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant

Xylit

Personen	Tage	Uhrzeiten	Personen x Tage	Pers. x Uhrzeiten	Tage x Uhrzeiten
$p < 0,01$ signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,05$ signifikant

Fructose

Personen	Tage	Uhrzeiten	Personen x Tage	Pers. x Uhrzeiten	Tage x Uhrzeiten
$p < 0,01$ signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,01$ signifikant	$p < 0,05$ signifikant

Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Patienten	1		2		3		4		5		6		7		8		Pac.H.D.	Pac.H.H.
Messung	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Insulin - Glucose	-	-	-	-	++	++	-	++	++	++	++	++	+	+	-	-	-	-
Insulin - Xylit	+	+	-	-	-	++	-	-	-	-	++	++	+	-	-	-	+	-
Insulin - Fructose	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	++	+	+	-	-	+	-
Glucose - Xylit	-	-	+	++	++	++	++	++	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
Glucose - Fructose	-	+	++	++	-	-	++	++	+	+	+	+	-	-	+	+	++	-
Fructose - Xylit	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	-	++	++

- = statistisch nicht signifikant
+ = signifikant $p < 0,05$
++ = signifikant $p < 0,01$

Messergebnisse bei den 2 abgesonderten Patienten
Pat. H.D.

Insulin (uE/ml)

Tag	0	1	2	3	4	5
	129	190	205	205	172	119

Glucose (mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	189,8	307,6	354,1	427,2	452,3	391,5

Xylit (mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	0,5	15	18	28	11	15

Fructose(mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	7,4	19,7	28,0	37,6	22,8	23,1

Pat. H.H.

Insulin (uE/ml)

Tag	0	1	2	3	4	5
	61	79	79	84	87	88

Glucose (mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	149,7	284,2	282,8	312,4	369,1	257,1

Xylit (mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	0,5	41	37	21	17	11

Fructose (mg%)

Tag	0	1	2	3	4	5
	7,4	39,0	37,6	22,6	17,1	14,8

Diskussion

Die hier angewandte Kohlehydratkombinationslösung wurde bereits von anderen Autoren aufgrund von Bilanz- und Stoffwechseluntersuchungen bei Gesunden (68) (65) (59) und bei Patienten der postoperativen Phase (57) als eine geeignete Form der Kohlehydratzufuhr angesehen.

Eine Untersuchung des Verhaltens des Insulinspiegels von Berg et al. (59) ergab bei 12-stündiger Infusion der hier angewandten Mischlösung bei Gesunden mit der gleichen Zufuhr rate bei fehlendem Glucoseanstieg keine Konzentrationsänderung des Seruminsulins.

Betrachtet man die hier gefundenen Nüchternwerte für Insulin mit den Angaben in der Literatur (8-35 uE/ml, (10) (16) (17) (18) (19) (43)), sieht man neben der großen Variationsbreite bei den hiesigen Patienten deutlich erhöhte Nüchternwerte, wie sie bei Patienten im Postaggressionsstoffwechsel auch schon von anderen Autoren ermittelt wurden, so von Geser et al. (18) bei Patienten mit Frakturen, Stremmel et al. (28) bei Patienten mit bauchchirurgischen Eingriffen, Ross et al. (27) ebenfalls bei Patienten mit abdominalen Eingriffen, Allison et al. (31) bei Patienten mit Verbrennungen. Als Ursache für dieses Verhalten könnte eine kompensatorische, gegenregulatorische, überschießende Insulinausschüttung, aufgrund einer Insulinunterempfindlichkeit durch im Postaggressionsstoffwechsel vermehrt ausgeschütteter Insulinantagonisten, wie dieses in der Einleitung dargelegt wurde, diskutiert werden.

Im Verlauf des Versuchs kam es bis zum Ende während der 5 Versuchstage zu einem kontinuierlichen Ansteigen des Insulins, d.h. es trat trotz 5-tägiger kontinuierlicher Dauerinfusion keine Erschöpfung der Insulinreserven ein. Die Unterschiede zwischen den 5 Versuchstagen waren statistisch signifikant. $p < 0,05$. Demgegenüber hatte der Blutzuckerspiegel am ersten Versuchstag und zum ersten Meßzeitpunkt bereits ein steady state erreicht und stieg im Laufe der weiteren Versuchstage nicht weiter an.

Bereits während kürzerer Infusionsperioden mit Glucoseinfusionen wurde die Beobachtung gemacht, daß es trotz eines konstanten Blutzucker-

spiegels zu einem weiteren Anstieg der Insulinspiegel kommt 16). Dieses läßt sich nach Förster 54) dahingehend interpretieren, daß die Insulinsekretion, die bei längerer Einwirkungszeit des Stimulus aus dem zweiten pool des Insulinspeichers erfolgt, nach Art eines Integralreglers erfolgen soll. Neben der absoluten Höhe der Blutglucosekonzentration soll auch noch die Dauer der Erhöhung der Regelgröße (Blutglucosekonzentration) von Bedeutung sein.

Trotz überschießender Insulinsekretion im Postaggressionsstoffwechsel, war die kontinuierliche Infusionslösung nicht in der Lage, die Insulinreserven des Pankreas zu erschöpfen.

Eine ähnliche Beobachtung machten Graber et al. 85). Sie konnten zeigen, daß eine kontinuierliche, intravenöse Glucoseinfusion von 0,25 g Glucose/kgKG/h bei Gesunden über 5-7 Tage nicht imstande war, eine Erschöpfung der Inselzellen hervorzurufen, auch bei Altersdiabetikern nicht.

Betrachtet man die im Vergleich zu sog. Normalwerten - bei traumatisierten Patienten hat man ja sonst keine Vergleichswerte - leicht erhöhten Blutzuckerwerte, wie sie - ähnlich wie beim Insulin - auch von anderen Autoren gefunden wurden, so von Geser et al. 19), Stremmel et al. 28), Ross et al. 36), Allison et al. 37) bei Patienten der postoperativen Phase, so kann als Ursache die im Postaggressionsstoffwechsel auftretende Glucoseverwertungsstörung angesehen werden. Bei Zufuhr der Kohlehydratkombinationslösung wurde bei unseren Patienten ein Anstieg des Blutzuckers auf durchschnittlich 145,8 mg% beobachtet, wobei bereits zum ersten Meßzeitpunkt ein konstanter Blutzuckerspiegel erreicht wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tagen besteht nicht, d.h. es wurde trotz einer extremen kontinuierlichen Dauerbelastung mit der Mischlösung ein konstanter, klinisch tolerabler Blutzuckerspiegel gehalten.

Im Gegensatz zu Gesunden, wo ein geringer 65) oder kein Blutzuckeranstieg 59) bei Testung der Mischinfusion mit der gleichen Zufuhr-

rate gefunden wurde, fand H. Bickel 57) bei Patienten der postoperativen Phase bei 6-stündiger Infusion eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels um 30 mg% auf einen durchschnittlichen Wert von circa 150 mg%.

Als Erklärung für den Unterschied zum Verhalten des Blutzuckerspiegels Gesunder kann wiederum die Glucoseverwertungsstörung im Postaggressionsstoffwechsel herangezogen werden. Die von uns gefundenen Blutzuckerspiegel können jedoch bezüglich Höhe und steady state Verhalten als klinisch akzeptabel angesehen werden.

Ein etwa ähnlich hoher Blutzuckerspiegel unter steady state - Bedingungen wurde von N. Zöllner et al. 15) bei Gesunden mit Zufuhraten von 0,5 g Glucose/kgKG/h erzielt.

Mit alleiniger Glucosezufuhr unter gleichen Versuchsbedingungen hätte jedoch bei traumatisierten Patienten mit wesentlich höheren, klinisch nicht tolerablen Werten bis über 300 mg% gerechnet werden müssen. 23) 67). Möglicherweise wäre sogar ein hyperosmorales, nichtketotisches Koma aufgetreten.

Obwohl nach den Untersuchungen von Keller und Froesch 38) Fructose und Xylit zu 60-75 % in Glucose umgewandelt werden, stellte sich ein konstanter, tolerabler Blutzuckerspiegel um 145 mg% ein. Als Ursache für die Verbesserung der Glucosetoleranz kann jedoch nicht allein die hier eindeutig nachgewiesene Insulinsekretion in Betracht gezogen werden. Wie anfangs gezeigt werden konnte, besteht, trotz oft überschießender Insulinsekretion im Postaggressionsstoffwechsel, eine herabgesetzte Glucosetoleranz infolge einer anzunehmenden Insulinunterempfindlichkeit. Als Ursache können insulinunabhängige direkte Stoffwechselwirkungen der Nichtglucosekohlehydrate Fructose und Xylit in Erwägung gezogen werden, wenn auch dem Anstieg des Insulins eine zusätzliche Bedeutung zugeordnet werden muß. Als solche nachgewiesene Stoffwechselwirkung wird die den Spiegel der freien Fettsäuren senkende Wirkung von Fructose und Xylit angesehen,

wie sie von verschiedenen Autoren gezeigt wurde 10) 71) 63) 21) 22). Diese wird als ein direkter Effekt dieser Substanzen, welcher nicht über Glucose und eine Steigerung der Insulinsekretion vermittelt wird, angesehen 20).

Die dadurch verbesserte Glucoseutilisation kann nach den Vorstellungen von Randle et al. 81) mit dem Modell des sog. Glucose-Fettsäurezyklus erklärt werden. Danach wird die periphere Glucoseverwertung durch eine erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren im Blut, welche zu einer Insulinunterempfindlichkeit führt, gehemmt. Ein Absinken der freien Fettsäuren führt nach dieser Hypothese zu einer Steigerung der peripheren Glucoseverwertung.

Somit könnte man damit rechnen, daß die nachgewiesene Insulinsekretion während dieses Versuchs durch solche Stoffwechseleffekte von Fructose und Xylit, die zu einer Verbesserung der biologischen Wirksamkeit des Insulins führen, einen positiven Einfluß auf die Verwertung der Glucose, der aus Xylit und Fructose entstehenden Glucose, und damit die Höhe des Blutzuckerspiegels hat. Laut Förster 71) ist im Verhalten der freien Fettsäuren geradezu ein Maß für die biologische Wirksamkeit des zirkulierenden Insulins zu sehen.

Eine katabole Stoffwechsellage mit gesteigerter Lipolyse und vermehrter Bildung von freien Fettsäuren, liegt im Postaggressionsstoffwechsel ja vor 2).

Als weiterer additiver Faktor für das steady state-Verhalten der Glucose, wäre die Tatsache zu nennen, daß Nilson et al. 61) nach Fructoseinfusionen beim Menschen eine im Vergleich zu Glucose 4-fach höhere Leberglykogenspeicherung nachweisen konnte.

Auch eine durch Xylit hervorgerufene Insulinsekretion, die im portalen Venenblut, jedoch nicht im peripheren Venenblut erscheint, wie die Untersuchungen von Berger und Goeschke 47) zeigen, mit folgender Verminderung der hepatischen Glykogenolyse käme in Betracht.

Nach Meinung der überwiegenden Mehrzahl der Autoren, die die Frage der Auslösung einer Insulinsekretion durch Xylit und Fructose untersuchten, muß als auslösend die Glucose und die aus Fructose und Xylit hervorgegangene Glucose in Betracht gezogen werden, auch wenn eine mögliche direkte geringfügige Stimulierung der Insulinsekretion nicht ausgeschlossen werden kann.

Bezüglich der Xylitspiegel wurde ebenfalls bereits zum ersten Meßzeitpunkt ein konstanter Spiegel erreicht. Die Unterschiede zwischen den Tagen waren nicht signifikant. Der xylitspiegel lag bei einem Gesamtdurchschnitt von 25,1 mg% und damit über den von anderen Autoren für Gesunde bei gleicher Zufuhrrate angegebenen Werten, so Berg et al. 65) ca. 10 mg%, Berg et al. 66) zwischen 7,3 und 7,7 mg%, Berg et al. 59) 13-14 mg%. Jedoch wurde ebenfalls ein steady state erreicht. Die Unterschiede zwischen den Tagen waren statistisch nicht signifikant.

Für Fructose ergab sich ebenfalls bereits zum ersten Meßzeitpunkt ein konstanter Blutspiegel und ein Gesamtmittelwert von 32mg%, wobei die Unterschiede zwischen den Tagen nicht signifikant waren. Die Fructosespiegel liegen somit über den von Berg et al. 59) mit 22-26 mg%, Berg et al. 65) mit ca. 25mg%, Berg et al. 68) mit 19-20 mg% in der Kombinationslösung, 21-23 mg% bei alleiniger Gabe von 0,25 g Fructose/kgKG/h bei Gesunden ermittelten Werten.

Die Schwankungen der unter steady state-Bedingungen angegebenen Substratspiegel weisen darauf hin, daß die Kohlenhydrattoleranz individuell unterschiedlich groß ist, wie auch die Ergebnisse der Varianzanalyse (Tab. 6) dieser Untersuchung zeigen.

Bei allen 4 Parametern bestehen zwischen den Personen, bezüglich der Tage und Uhrzeiten signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) Tab. 6.

Das unterschiedliche Verhalten der Kohlenhydrattoleranz zeigen die Untersuchungen von H. Bickel et al. 23). Dort traten bei 2 Patienten nicht vorhersehbare schwere Glucoseverwertungsstörungen mit hohen Blutzuckerspiegeln und einer zum Teil ausgeprägten Glucosurie auf. Auch zeigten diese Patienten eine verminderte Toleranz gegenüber Xylit.

K. Schultis 16) weist auf die individuell unterschiedlich schnelle und hohe Insulinsekretion nach einer Glucoseinfusion hin. Auch bestanden bei den Patienten unserer Untersuchung große Unterschiede bezüglich des Alters.

Adlung et al. 55) berichtet über die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrattoleranz.

In diesem Zusammenhang können auch die Ergebnisse der Korrelationsanalyse (Tab. 7) bei den einzelnen Patienten interpretiert werden, die für jeden Patienten individuelle Ergebnisse zeigte.

Wie auch in der Untersuchung von H. Bickel et al. 23) zeigten 2 unserer Patienten eine schwere Glucoseverwertungsstörung mit steil ansteigenden Blutzuckerspiegeln. Es bestand jedoch kein Hinweis auf eine Fructose oder Xylitanreicherung im Extrazellulärraum, im Sinne von ansteigenden Substratspiegeln im Blut, wie sie beim Überschreiten der Umsatzkapazität zu beobachten gewesen wären. Tab. 8)

Der Blutzuckerspiegel von Patient H.D. stieg von 189,8 auf maximale Werte von 424,2 und 523,5 mg% am 3. und 4. Tag und fiel am 5. Tag wieder auf 391,5 mg% ab.

Der Insulinspiegel stieg von 129 uE/ml auf einen Maximalwert von 205 uE am 2. und 3. Tag und fiel bis zum 5. Tag auf 119 uE/ml ab. Der Xylitspiegel bewegte sich zwischen 15 und 28 mg%, der Fructosespiegel zwischen 19,7 und 37,6 mg.

Der Blutzuckerspiegel von Patient H.H. stieg von 149,7 auf einen Maximalwert von 369,1 mg% am 4. Tag und fiel am 5. Tag auf 257,1 mg%

ab. Der Insulinspiegel stieg von 61 auf 79 uE/ml am 1. Tag und stieg dann bis zum 5. Tag noch auf 88 uE/ml an. Der Xylitspiegel bewegte sich zwischen 11 und 41 mg%, der Fructosespiegel zwischen 39,0 und 14,8 mg%.

Das ständig kontrollierte Verhalten des Blutzuckerspiegels dieser Patienten in der Vorversuchsperiode ließ ein solches Verhalten bezüglich der Glucosespiegel nicht vermuten.

Möglicherweise hat jedoch zusätzlich zu einer Glucoseverwertungsstörung im Postaggressionsstoffwechsel ein latenter Diabetes mellitus vorgelegen. In diesem Sinne sprächen dann auch die Nüchternwerte vor Versuchsbeginn in Höhe von 189,9 und 149,7 mg%.

Nach Förster 86) kann die Diagnose einer diabetischen Stoffwechselstörung jedoch oft nur mit Hilfe von Provokationstests gestellt werden. Dabei ist nach Förster der orale Glucosetoleranztest besser geeignet als intravenöse Glucosebelastungen wie z.B. der i.v. Glucosetoleranztest, da alle Teile der Glucose-Insulin Homöostase bei der oralen Glucosebelastung mitgeprüft werden.

Bei Pat. H.D. zeigen am 4. und 5. Tag fallende Insulinspiegel bei noch ansteigenden bzw. hohen Blutzuckerspiegeln möglicherweise eine Erschöpfung des Pankreas an.

Bei Pat. H.H. ist ein solches Verhalten nicht erkennbar.

Zusammenfassung

10 schwerst polytraumatisierte Patienten der anaesthesiologischen Intensivstation erhielten über 5 Tage kontinuierlich eine Kohlenhydratmischlösung, die Fructose, Glucose und Xylit im Verhältnis 2:1:1 enthielt. Die Zufuhr rate betrug 0,5 g/kgKG/h. Diese Untersuchung wurde durchgeführt, nachdem bereits bei Gesunden und bei Patienten der postoperativen Phase während kurzfristiger Infusionsperioden mit derselben Zufuhr rate anhand von Bilanzen und Stoffwechseluntersuchungen diese Form der Kohlehydratzufuhr empfohlen wurde. Untersucht wurden das Verhalten der Substratspiegel Fructose, Glucose, Xylit und der Insulinspiegel. Da bei 2 Patienten die Glucosekonzentrationen erheblich von denen der übrigen Patienten abwichen, wurden ihre Ergebnisse gesondert dargestellt.

Die restlichen 8 Patienten zeigten während der Versuche ein steady state bezüglich der Substratspiegel mit klinisch tolerablen Werten. Die Konzentration der Glucose lag auf einem mittleren Niveau von 145,8 mg%, des Xylit 25 mg%, der Fructose 32,0 mg%.

Es kam zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Insulins im Verlauf der 5 Versuchstage. Somit konnte keine Erschöpfung des endokrinen Pankreas nachgewiesen werden. Als Ursache für das konstante Verhalten des Blutzuckers können neben der ausgelösten Insulinsekretion direkte Stoffwechselwirkungen von Fructose und Xylit verantwortlich gemacht werden.

Da eine gleich hoch dosierte kontinuierliche Glucosezufuhr von diesen Patienten sicherlich nicht toleriert worden wäre, kann diese Form der Kohlehydratzufuhr bezüglich Substratspiegel und der nachgewiesenen Insulinsekretion, die gerade im Postaggressionsstoffwechsel erwünscht ist, im Rahmen einer kompletten parenteralen Ernährung empfohlen werden.

2 Patienten zeigten eine schwere Glucoseverwertungsstörung mit hohen Blutzuckerspiegeln, die jedoch bei den routinemäßig auf Intensivstationen erfolgten Blutzuckerkontrollen schnell erfaßt waren. Bei solchen Patienten wäre zu untersuchen, ob eine Infusionslösung, die nur Fructose und Xylit enthält zu besseren Ergebnissen führt.

Literaturliste

- 1) K.H. Bässler:
Stoffwechsel der für die Parenterale Ernährung verwendeten Nährstoffe
In: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Infusionstherapie II, Bd. 7, S. 1-20
e.d.F.W. Ahnefeld, C. Burri, M. Halmagyi
Springer 1975
- 2) K. Schultis;
Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels
In: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, BD 7, S. 35
e.d.F.W. Ahnefeld, C. Burri, M. Halmagyi
Springer 1975
- 3) Dudrick, S.J.;
S. V. Mac Fayden jr.
Ch. T. v. Buren
R. L. Ruburg
At. Maynard:
Parenteral hyperalimentation, metabolic problems and solution
Ann. Surg. 176, S. 259-64, (1972)
- 4) F. Brost :
Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien für die intravenöse Zufuhr von Nährstoffen bei traumatisierten Patienten
In: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie S. 169,
e.d.F.W. Ahnefeld, C. Burri, M. Halmagyi
Springer 1975
- 5) K. Schultis,
C. Cori-Lindner,
H. Beisbarth,
O. Brand :
Notwendigkeit und Möglichkeit der parenteralen Ernährung bei chirurgischen Patienten
In: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Grundlagen der postoperativen Ernährung 6. S. 1 f
e.d.F.W. Ahnefeld, C. Burri, M. Halmagyi,
Springer 1975
- 6) Buddecke, E:
Grundriß der Biochemie 3. Auflage, Berlin-New York, Walter de Gruyter 1974
Seite 324 f
- 7) K.H. Bässler:
Probleme der Kohlehydratanwendung in der parenteralen Ernährung
Anaesthesie, Wiederbelebung, Intensivbehandlung, Heft 4, S. 1-31 (1973)

- 8) A. Crane Charters,
William d. Odell
James C. Thompson: Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence Radioimmunoassay of blood TSH, LH, FSH and growth hormone
Journal of clinical endocrinology 29, 1, S. 63-71, (1969)
- 9) Herschel, Estep,
Donald P. Island,
Robert L. Ney
Grant W. Liddle: Pituitary-adrenal dynamics during surgical stress
Journal of clinical endocrinology 23, 1, S.419-25 (1963)
- 10) K.Schultis,
C. A. Geser: Klinische Untersuchung über die Anwendung von Kohlehydraten bei Streßzuständen
In: K. Lang, R. Frey, M. Halmagyi / Kohlehydrate in der dringlichen Infusionstherapie, Thieme 1975, S.31-37
- 11) S. Sall,
B. Brofman,
M. L. Stone: Nutritional support of patients with intravenous hyperalimentation
Amer. J. obstet gynec. 114, S.500-506, (1972)
- 12) I.D.A. Johnston: The metabolic and endocrine response to injury: a review British journal of anaesthesiology 45, S.252-55 (1973)
- 13) H.B. Stoner and
D.F. Heath: The effects of trauma on carbohydrate metabolism
British journal of anaesthesiology 45, S. 244-51, (1973)
- 14) M. Halmagyi: Komplette parenterale Ernährung Traumatisierter
In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung
e.d.K. Heller, K.Schultis, B. Weinheimer
Thieme 1974, S. 193-201
- 15) N. Zöllner,
P.U. Heuckenkamp: Vergleichende Untersuchung über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 153, S. 112-30, (1970)

- 16) P.U. Heuckenkamp,
P. Maier,
K.E. Maier,
N. Zöllner: Plasmaglukose und Insulinspiegel unter
mehrständiger Glucoseinfusion bei Stoff-
wechselgesunden und Patienten mit asymp-
tomatischem Diabetes mellitus
Verhandlungen Deutsche Gesellschaft für
Inn. Med. 76, S. 384-87, (1970)
- 17) P.U. Heuckenkamp
N. Zöllner: Glucose in der parenteralen Ernährung
Infusionstherapie I, S.565-68, (1973/74)
- 18) C.A. Geser,
K.Schultis Das Seruminsulin in der postop. Phase
unter parenteraler Ernährung
In: Fortschritte der parenteralen Ernährung
e.d.G. Berg, Thieme 1970, S.179-184
- 19) C.A. Geser,
K. Schultis: Der Einfluß von chirurgischen Eingriffen
auf die intravenöse Glucosetoleranz und
Insulinsekretion des Menschen
Verhandlungen Deutsche Gesellschaft f.
Inn. Med. S. 425-27, 76, (1970)
- 20) H. Förster,
H. Hoffmann: Biochemische Überlegungen zur Verwendung
von Kohlehydraten in der parenteralen
Ernährung
Infusionstherapie 4, S. 265-279, (1973/74)
- 21) H. Förster,
M. Halsbeck, Zur Bedeutung der Kohlehydrate in der
parenteralen Ernährung
Infusionstherapie 3, S. 199-213, (1973/74)
- 22) M. Halsbeck: Zur parenteralen Verabreichung von Zucker-
austauschstoffen mit besonderer Berücksich-
tigung des Diabetes mellitus
Infusionstherapie 1, S. 569-576, (1973/74)
- 23) H. Bickel,
H. Bünte,
D.A. Coats, P.Misch,
L.v. Rauffer,
P. Scranowitz: Die Verwertung parenteraler verabreichter
Kohlehydrate i.d. postop. Phase
Deutsche med. Wochenschrift 98, S. 809-813,
(1973)

- 24) K. Schøltis,
H. Bickel,
H. Beisbarth,
O. Brand: Ernährung physiologische Möglichkeiten zur
Vermeidung der streßinduzierten Katabolie
Infusionstherapie Sonderheft 2, S. 69-78
(1973)
- 25) N.M. Doromal,
J.W. Canter: Hyperosmolar, Hyperglycemic nonketotic coma
complicating intravenous hyperalimentation
Surg. Gyn. Obstet 136, S. 729-32, (1973)
- 26) K.H. Bässler, The use of carbohydrates alone and in
combination with parenteral nutrition
In: parenteral nutrition, ed. Wilkinson A.W.,
Churchill Livingstone
Edinburgh London 1972, S. 99-104
- 27) C.A. Geser: Die Verwertung von Kohlehydraten in Streßsitua-
tionen
Infusionstherapie 3, S. 215-219, (1973/74)
- 28) W. Stremmel: Zur Pathogenese der Kohlehydratstoffwechsel-
störung nach operativen Eingriffen
Infusionstherapie 4, S. 294-304, (1973/74)
- 29) J. Eckart: Zur Verwertung von Fettemulsionen in der
parenteralen Ernährung des Menschen
Infusionstherapie I, S. 521-529 (1973/74)
- 30) S.P. Allison,
P.J. Tomlin,
M.J. Chamberlain: Some effects of anaesthesia and surgery on
carbohydrate and fat metabolism
British journal of anaesthesiology 41,
S. 588-593, (1969)
- 31) S.P. Allison,
P. Hinton
M.J. Chamberlain: Intravenous glucose tolerance, insulin and free
acid levels in burned patients
the lancet 2, S. 1115-1116, (1968)
- 32) H.E. Lebovitz,
Kirkwood, T. Schultz,
M.E. Matthews, R.
Scheele: Acute metabolic response to myocardial
infarction
Circulation 39, S. 171-181, (1969)

- 33) J.R.W. Dykes,
C. Saxton
S.H. Taylor: Insulin secretion in cardiogenic shock
British medical journal 2, S. 400, (1969)
- 34) K. Huth, P. Hasenknopf: Blutgerinnungsveränderung bei parenteraler
Ernährung mit Fettemulsionen
In: ed. G. Berg, Fortschritte der parenteralen
Ernährung, 1970 Thieme, S.272 F.
- 35) L.R.King,
H.C. Knowles,
R.L. Mc. Launin,
H.P. Lewis: Glucose tolerance and plasma insulin in
cranial trauma
Annals of surgery S. 337-342 (1971)
- 36) H. Ross, I.D.A.
Johnston, T.A. Welbom,
A.D. Wright: Effect of abdominal operation on glucose
tolerance and serum levels of insulin,
growth hormone and hydrocortisone
The Lancet, S.563-66, (1966)
- 37) S.P. Allison,
K. Prowse Failure of insulin response to glucose load
during operation and after myocardial
infarction
The Lancet, S.478-480 (1967)
- 38) U. Keller,
E.R. Froesch: Vergleichende Untersuchungen über den
Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fructose
beim Menschen
Schweiz. med. Wochenschrift 102, S. 1017-1022
(1972)
- 39) K. Huth, W. Schönborn
J. Börner: Zur Pathogenese der Unverträglichkeitserschei-
nungen bei parenteraler Fettzufuhr
In: K.L. Heller, K. Schultis, B. Weinheimer,
Grundlagen und Praxis der parenteralen Er-
nährung, 1974 Thieme, Symposium Homburg/Saar
1972 S. 172 f
- 40) J.C. Waterlow: The assessment of protein nutrition and
metabolism in the whole animal, with special
reference to man
In: mammalian protein metabolism ed. H.N.
Munro Vol. 3, New York/London
Academic press 1969, S. 318

- 41) F. Brost, M. Halmagyi: Zur Frage der Notwendigkeit der parenteralen Fettzufuhr bei Traumatisierten
In: K.L. Heller, K.Schultis, B.Weinheimer Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung, 1974 (Thieme), S.98f., Symposium, Homburg/Saar 1972
- 42) Conn, J.W. : Hypertension, the potassiumion and impaired carbohydrate tolerance
New england journ. of med. 273, S. 1135 f. (1965)
- 43) J.D. Bagdade, E.L. Biermann, D. Porte: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects
The journal of clinic. invest. vol. 461, S. 1549-56, (1967)
- 44) U. Sagild, V. Anderson et D.B. Andersen: Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion
Acta med. scand. vol. 196 fasc. 5 S. 243-51, (1961)
- 45) D. Porte, A.L. Graber, T. Kuzuya, R.A. Williams: The effect of epinephrine on the immunoreactive insulin levels in man
The journal of clinic. invest. 45 nr 2, S. 228-236, (1966)
- 46) D. Porte: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man
The journ. of clinic. invest. 46 nr 1, S. 86-94, (1967)
- 47) W. Berger, H. Goeschke, J. Muppert, A. Künzli: Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamid
Hormone metabolism research 5, S. 4-8 (1973)

- 48) D.J. Becker, B.Ch. Bernhard,
L. Pimstone, J. Hansen,
S. Hendrichs: Insulin secretion in protein calorie
malnutrition
Diabetes vol. 20 nr. 8, S. 542-50,(1971)
- 49) D.J. Becker, B.L. Pimstone
L. Hansen, B. Mac Hutcheon,
A. Drysdale: Patterns of insulin response to glucose
in protein calorie malnutrition
The american journ. of clinic. nutrition
25, S. 499-505,(1972)
- 50) J. Eckart, G. Temple
A. Kant, P. Schümbrand: Die Utilisation parenteral verabreichter
Fette in der post-op. und posttraumati-
schen Phase
In: K.L. Heller, K. Schultis, B. Weinhei-
mer
Grundlagen und Praxis der parenteralen
Ernährung, Thieme 1974 (Symposium/
Homburg-Saar 1972) S.240 f.
- 51) K.F. Carroll, P.J. Nestel: Diurnal variation in Glucose tolerance and
in insulin secretion in man
Diabetes 22, S. 333-348,(1973)
- 53) N. Hiatt, M.B. Davidson
et G. Bonorris: The effect of potassium chloride infusion
on insulin secretion in vivo
Hormone metabolism research 4, S. 64-68
(1972)
- 53) D. Porte, A.A. Pupo: Insulin response to glucose, evidence for
a two pool system in man
The journ. of clinic. invest. vol. 48
S. 2309-2319,(1969)
- 54) H. Förster: Insulinsekretion nach Kohlehydraten
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplementum 11: Xylit in der Infusionsthe-
rapie S. 49-57 (1971)
- 55) A. Adlung, Ch. Otto et
H. Uthgenannt: Über die Altersabhängigkeit der Insulin-
sekretion und Kohlehydrattoleranz
Schweiz. med. Wochenschrift 102 nr. 21,
S. 726-29,(1972)

- 56) E.F. Pfeiffer: Die Insulinsekretion, Stimulierung und Hemmung
Verhandlungen deutsche Gesellsch. für Inn. Med. 76, S. 33 f.(1970)
- 57) H. Bickel, K.Schwemmler, P. Scranowitz, F. Wapfner: Glucose, Fructose und Xylit als Energieträger i.d. postoperativen, parenteralen Ernährung
Deutsche med. Wochenschrift 100, S. 527-33 (1975)
- 58) F. Matzkies, H. Heid, W. Fekl, G. Berg: Wirkungen einer KH-Kombinationslösung auf den Stoffwechsel bei hochdosierter Kurzzeitinfusion
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft Band 14 Heft 1, S. 54-64 (1975)
- 59) G. Berg, F. Matzkies, H. Heid, M. Fekl, M. Conully: Wirkungen einer KH-Kombinationslösung auf den Stoffwechsel bei Langzeitinfusion
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, Band 14, Heft 1, S. 65-71 (1975)
- 60) J. Kult, E. Treutlein, G.P. Dragoun, A. Heidland: Wertigkeit der postoperativen parenteralen Ernährung gemessen an verschiedenen Plasmaproteinen
Deutsche med. Wochenschrift 100, S. 695-697 (1975)
- 61) L.H.S. Nilsson, E. Hultmann: Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion
Scand. J. clin. Lab. Invest. 33, S. 5, (1974)
- 62) R. Levine: Wirkungsmechanismus des Insulins, derzeitiger Stand der Forschung
Verhandlungen deutsche Gesellschaft für Inn. Med. 76, S. 11-13 (1970)

- 63) H. Förster: Substratinduzierte Nebenwirkung unter der Infusion verschiedener Monosaccharide und deren Bedeutung
In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung ed.K.Heller, K.Schultis, B. Weinheimer Thieme 1974, S. 114-127
- 64) H. Förster, D. Zagel: Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusion von Glucose und Zuckeraustauschstoffen
Deutsche med. Wochenschrift 99, S. 1300-1304 (1974)
- 65) G. Berg, H. Bickel, F. Matzkies: Bilanz und Stoffwechselverhalten von Fructose, Xylit und Glucose, sowie deren Mischungen bei Gesunden während sechsständiger parenteraler Ernährung
Deutsche med. Wochenschrift 98, S. 602-610 (1973)
- 66) K.H. Bässler: Die Rolle der Kohlehydrate in der parenteralen Ernährung
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, Supplementum 10: Parenterale Ernährung, S. 57 f.(1971)
- 67) M. Halmagyi: Die intravenöse Substitutionstherapie mit kalorienspendenden Substanzen bei der Behandlung von traumatisierten Patienten der Intensivtherapie
In: Die Bausteine der parenteralen Ernährung/ ed M. Beisbarth, K. Horatz, P. Rittmayer, Enke Stuttgart 1973, S. 37-46
- 68) G. Berg, F. Matzkies, H. Bickel: Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glucose, Sorbit, Fructose, Xylit und deren Mischungen
Deutsche med. Wochenschrift 99, S. 633-638 (1974)
- 69) J. Bergström, E. Hultman, A.E. Roch-Norlund: Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion
Acta med. scand. 184, S. 359-364,(1968)

- 70) Renold A.E.: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus
In: Die Pathogenese des Diabetes mellitus-
die endokrine Regulation des Fettstoff-
wechsels
ed. E. Klein, Berlin-Heidelberg-New York
Springer 1967, S. 397
- 71) K. Lang: Xylit, Stoffwechsel und klinische Verwendung
Klinische Wochenschrift 49, S. 233-43,
(1971)
- 72) H. Hammerl, Ch. Krünzli,
G. Nebosis, O. Pichler,
M. Studler: Therapeutische Aspekte der Stoffwechsel-
wirkungen von Xylit bei Diabetikern
Wiener Zeitschrift f. Inn. Med. 5,
S. 70-74, (1971)
- 73) K. Schultis: Posttraumatic energy metabolism
In: parenteral nutrition (ed. A.W. Wilkinson
pp 225, Edinbourg Churchill 1972)
- 74) A.H. Rubinstein,
J. Spitz, J. Behrson: Metabolic and hormonal effects of xylitol
in man
In: Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplementum 11: Xylit in der Infusions-
therapie, S. 44-48 (1971)
- 75) Yukimasa Hirata,
Masaji Fujisawa,
Hachiro Suto,
Takuschi Asano,
Shibanosuke Katsuki: Effects of intravenous injection of
xylitol on blood sugar, blood pyruvic acid
and plasma insulin levels in the dog
Zeitschrift für die gesamte experimentelle
Medizin 145, S. 111-19, (1968)
- 76) K. Schultis: Xylit als Glucoseaustauschstoff bei der
gestörten Glucoseassimilation im Postaggre-
sionssyndrom, eine Übersicht über klinische
und tierexperimentelle Studien
In: Zeitschrift für Ernährungswissenschaft,
Supplement 11: Xylit in der Infusions-
therapie, S. 87 f. (1971)

- 77) K. Schultis,
W. Diedrichson,
O. Hahn:
Xylit in der Stoffwechselführung bei
Streßzuständen
Medizin und Ernährung 11, S. 59-63,(1970)
- 78) Takeshi Kuzuya,
Yasunori Kanazawa
Kinori Kosuka:
Stimulation of insulin secretion by xylitol
in dogs
Endocrinology 84, S. 200-207,(1969)
- 79) P.U. Heuckenkamp,
N. Zöllner:
The comparative metabolism of carbohydrates
administred intra venously
Nutr. metabol. 14, S. 58-73,(1972)
- 80) K. Schultis:
Energy metabolism dysregulation and
dysfunction as a risk factor after surgery
and trauma
Excerpta medica int. Congr. ser. 242,
S. 196 f.,(1970)
- 81) P.J. Randle,
C.N. Hales,
P.B. Garland,
E.H. Newsholme:
The fatty acid cycle, its role in insulin
sensitivity, and the metabolic disturbances
of diab, mellitus
The Lancet, April 13, S. 785-89 (1963)
- 82) Catt, K.J.,
Trigaar, G.W.:
Solid-Phase Radioimmunassay in Antibody-
coated Tubes Science 158, S. 1750,(1967)
- 83) Schmidt, F.H.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose
und Fructose nebeneinander
Klinische Wochenschriften 39, S. 1244,(1961)
- 84) Bässler, K.H.:
Methode zur Bestimmung von Xylit
In: Bergmayer H.U. (Hrsg.): Methoden der
enzymatischen Analyse, Bd. II, 3. Auflage,
Verlag Chemie: Weinheim/Bergstraße 1974
S. 1426

- 85) Graber, A.L.,
F.C. Wood,
R.H. Williams:

Serum immunreactive insulin response during
prolonged glucose infusions in nondiabetic
and diabetic humans

Diabetes 16, S. 145 f.(1967)
New York 1967

- 86) H. Förster:

Zur Diagnose diabetischer Vorstadien
Klinikerzt 6, 12, S. 915-925,(1977)

Lebenslauf

Ich wurde am 30.8.1950 in Illertissen/Bayern als Tochter des Angestellten Franz Pöschl und seiner Ehefrau Irma geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Ludwigshafen/Rhein, anschließend von 1960-1969 das staatliche alt- und neu-sprachliche Theodor-Heuß Gymnasium in Ludwigshafen/Rhein, wo ich im Juni 1969 das Abitur ablegte.

Zum Sommersemester 1970 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johann Gutenberg Universität in Mainz, wo ich am 11. Dezember 1975 mit der Gesamtnote sehr gut abschloß.

Am 2. April 1976 heiratete ich den Kollegen Peter Gottfried.

Als Medizinalassistentin in der Chirurgie arbeitete ich vom 1. April bis 31. Juli 1976 im evang. Jung-Stilling Krankenhaus in Siegen, in der Inneren Medizin vom 1. November 1976 bis 1. Februar 1977 an der Stoffwechselklinik der LVA in Bad Mergentheim. Die wahlfreien 4 Monate der Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der Anästhesieabteilung des Krankenhauses Maria Hilf in Warstein/Sauerland.

Nach Erteilung der Approbation als Ärztin am 1. August 1977 begann ich als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung, wovon ich 6 Monate auf einer internistischen Intensivstation verbrachte.

Am 1. April 1978 begann ich meine Ausbildung als Fachärztin für Anästhesie als Assistenzärztin an der Anästhesieabteilung des St. Markus Krankenhauses in Frankfurt/Main, akadem. Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe Universität.

